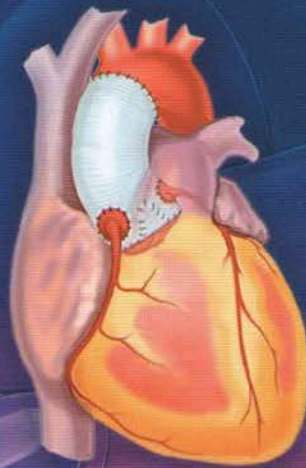
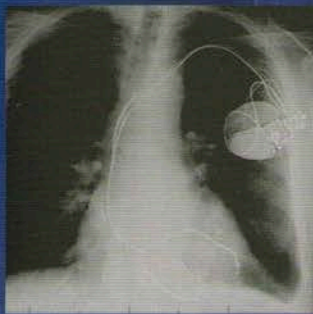
Con acceso a ExpertConsult.com

TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

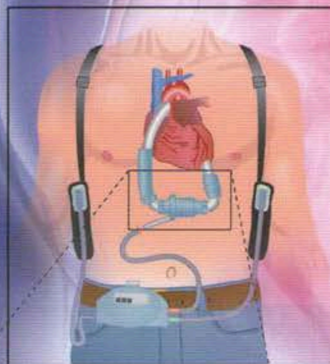
Complemento de
BRAUNWALD. TRATADO DE CARDIOLOGÍA

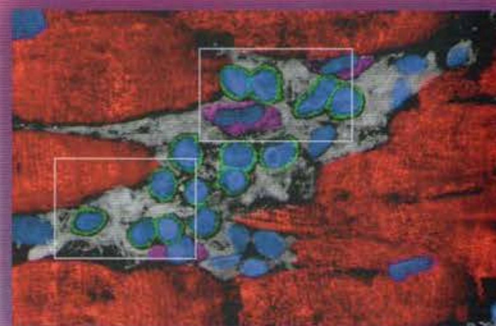


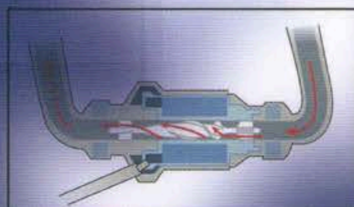
CUARTA EDICIÓN











ELLIOTT M. ANTMAN
MARC S. SABATINE

ELSEVIER
SAUNDERS



Tratamiento de la patología cardiovascular

Complemento de Braunwald. Tratado de cardiología

Complementos de
Braunwald. Tratado de cardiología

HENRY R. BLACK Y WILLIAM J. ELLIOT
Hipertensión

MARC A. CREAGER, JOSHUA A. BECKMAN Y JOSEPH LOSCALZO
Medicina vascular



Tratamiento de la patología cardiovascular

Complemento de Braunwald. Tratado de cardiología

CUARTA EDICIÓN

Elliott M. Antman, MD
Professor of Medicine
Associate Dean for Clinical/Translational Research
Harvard Medical School
Senior Investigator, TIMI Study Group
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Marc S. Sabatine, MD, MPH
Chairman, TIMI Study Group
Brigham and Women's Hospital
Associate Professor of Medicine
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Editores de sección
James de Lemos, MD
John P. DiMarco, MD, PhD
Michael M. Givertz, MD
Suzanne Oparil, MD
Frank M. Sacks, MD
Benjamin M. Scirica, MD, MPH
Piotr Sobieszczyk, MD

Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
México Milán Múnich Orlando París Roma Sídney Tokio Toronto





Edición en español de la cuarta edición de la obra original en inglés
Cardiovascular Therapeutics: A Companion to Braunwald's Heart Disease

Revisión científica

Luis Rodríguez Padial
Jefe del Servicio de Cardiología
Hospital Virgen de la Salud, Toledo

ISBN edición original: 978-1-4557-0101-8
ISBN edición española impresa: 978-84-9022-439-7
ISBN edición española electrónica: 978-84-9022-460-1

Depósito legal edición impresa: B. 27388-2013
Depósito legal edición electrónica: B. 27387-2013
Servicios editoriales: ***Gea*** **Consultoría Editorial, s.l.**

A la doctora Karen Antman,
a los doctores Amy y Jeffrey Gelfand,
y a los doctores David y Alicia Antman.
A Adam, Ethan y Ryan,
a la doctora Jennifer Tseng, a Matteo y a Natalie.

COLABORADORES

William T. Abraham, MD
Associate Director, Cardiac Transplantation, Cardiovascular Institute, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
Dispositivos implantables para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Maria Czarina Acelajado, MD
Clinical Associate Professor, Section of Hypertension, Department of Medicine, University of The Philippines, Philippine General Hospital, Manila, The Philippines
Hipertensión resistente

Dominick J. Angiolillo, MD, PhD
Associate Professor of Medicine, Director of Cardiovascular Research, Director, Center for Thrombosis Research, University of Florida College of Medicine, Jacksonville, Florida
Modalidades farmacológicas para el tratamiento de la cardiopatía isquémica

Elad Anter, MD
Cardiac Electrophysiology, Division of Cardiovascular Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center; Instructor, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Tratamiento no farmacológico de las taquiarritmias

Elliott M. Antman, MD
Professor of Medicine, Associate Dean for Clinical/ Translational Research, Harvard Medical School; Senior Investigator, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Evaluación de pruebas y tratamientos cardiovasculares

Piero Anversa, MD
Departments of Anesthesia and Medicine, Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Tratamiento regenerador de la insuficiencia cardíaca

Steven R. Bailey, MD
Chief, Division of Cardiology, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Texas
Tratamiento percutáneo de la cardiopatía valvular

Suzanne J. Baron, MD
Interventional Cardiology Fellow, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Avances en la revascularización coronaria

Eric R. Bates, MD
Professor, Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan
Infarto de miocardio con elevación del segmento ST

Brigitte M. Baumann, MD, MSCE
Head, Division of Clinical Research, Department of Emergency Medicine, Cooper Medical School of Rowan University, Camden, New Jersey
Crisis hipertensivas

Edmund A. Bermudez, MD
Consultant, Florida Cardiac Consultants, Sarasota, Florida
Momento óptimo de una intervención quirúrgica o mecánica en la cardiopatía valvular nativa

David A. Calhoun, MD
Medical Director, Vascular Biology and Hypertension Program, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama
Hipertensión resistente

Robert M. Califf, MD
Professor of Medicine, Division of Cardiology, Director, Duke University Translational Medicine Institute; Vice Chancellor for Clinical Research, Duke University; Editor-in-Chief, American Heart Journal, Raleigh, North Carolina
Evaluación de pruebas y tratamientos cardiovasculares

David J. Callans, MD
Associate Director of Electrophysiology, University of Pennsylvania Health System, Philadelphia, Pennsylvania
Tratamiento no farmacológico de las taquiarritmias

Niteesh K. Choudhry, MD, PhD
Assistant Professor of Medicine, Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Evaluación de pruebas y tratamientos cardiovasculares

Janice Y. Chyou, MD
Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Farmacogenética

Jay N. Cohn, MD
Professor of Medicine, Cardiovascular Division, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota
Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca en el entorno ambulatorio

Wilson S. Colucci, MD
Cardiovascular Section, Boston University Medical Center, Boston, Massachusetts
Estrategias para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda descompensada

Michael H. Davidson, MD
Clinical Professor of Medicine, Director of Preventive Cardiology, The University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois
Tratamiento de pacientes con colesterol de las lipoproteínas de alta densidad bajo y triglicéridos elevados

James de Lemos, MD
Professor of Medicine, Department of Cardiology, University of Texas, Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas

G. William Dec, Jr., MD
Chief, Cardiology Division, Massachusetts General Hospital; Roman DeSanctis Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Miocardiopatías hipertróficas, restrictivas e infiltrantes

John P. DiMarco, MD, PhD
Professor of Medicine, Director, Heart Rhythm Center, Cardiovascular Division, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Tratamiento farmacológico de las taquicardias supraventriculares

Kenneth A. Ellenbogen, MD
Kontos Professor of Cardiology, Chairman, Division of Cardiology, Medical College of Virginia, Richmond, Virginia
Importancia de los desfibriladores-cardioversores implantables en la prevención primaria y secundaria de la muerte cardíaca súbita

Rodney H. Falk, MD
Director, HVMA Cardiac Amyloidosis Program, Brigham and Women's Hospital; Associate Clinical Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Fibrilación auricular

Bonita E. Falkner, MD
Professor of Medicine and Pediatrics, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania
Tratamiento de la hipertensión arterial en niños y adolescentes

Andrew Farb, MD
U.S. Food and Drug Administration, Washington, DC
Desarrollo de dispositivos utilizados en terapéutica cardiovascular: conceptos e implicaciones reguladoras

John D. Ferguson, MB ChB, MD
Associate Professor of Medicine, Cardiovascular Division, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Tratamiento farmacológico de las taquicardias supraventriculares

Joseph T. Flynn, MD
Dr. Robert O. Hickman Endowed Chair in Pediatric Nephrology, Professor of Pediatrics, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington
Tratamiento de la hipertensión arterial en niños y adolescentes

Lisa W. Forbess, MD
Associate Professor of Medicine, Division of Cardiology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas
Opciones farmacológicas para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares durante el embarazo

Keith A.A. Fox, MB ChB
Professor of Cardiology, Centre for Cardiovascular Research, University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom
Cardiopatía isquémica estable/angina crónica estable

William H. Frishman, MD, MACP
Rosenthal Professor and Chairman, Department of Medicine, Professor of Pharmacology, New York Medical College; Director, Department of Medicine, Westchester Medical Center, Valhalla, New York
Modalidades farmacológicas para el tratamiento de la cardiopatía isquémica

Victor F. Froelicher, MD
Professor of Medicine, Stanford University; Staff Cardiologist, Palo Alto VA Medical Center, Palo Alto, California
Rehabilitación del paciente con enfermedades cardiovasculares

William H. Gaasch, MD
Senior Consultant in Cardiology, Lahey Clinic; Professor of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Burlington, Massachusetts
Momento óptimo de una intervención quirúrgica o mecánica en la cardiopatía valvular nativa

Thomas A. Gaziano, MD, MSc
Assistant Professor, Harvard Medical School; Physician, Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Tratamiento cardiovascular global

Robert P. Giugliano, MD, SM
Senior Investigator, TIMI Study Group; Associate Physician, Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital; Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

Michael M. Givertz, MD
Medical Director, Heart Transplant and Circulatory Assist Program, Brigham and Women's Hospital; Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca en el entorno ambulatorio
Estrategias para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda descompensada

Samuel Z. Goldhaber, MD
Director, Venous Thromboembolism Research Group; Professor of Medicine, Cardiovascular Division, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Embolia pulmonar y trombosis venosa profunda

Bruce R. Gordon, MD
Professor of Clinical Medicine and Surgery, Weill Medical College of Cornell University; Chief Operating Officer and Co-Director, Comprehensive Lipid Control Center, The Rogosin Institute; Attending Physician, New York-Presbyterian Hospital, New York, New York
Otras medidas para la hipercolesterolemia intensa

Christopher B. Granger, MD
Rosenthal Professor and Chairman, Department of Medicine, New York Medical College, Valhalla, New York
Sistemas de asistencia sanitaria

Robert A. Harrington, MD
Arthur L. Bloomfield Professor of Medicine, Chair, Department of Medicine, Stanford University, Stanford, California
Desarrollo de un nuevo fármaco

Jennifer E. Ho, MD
Cardiology Research Fellow, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Manifestaciones, patogenia y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares asociadas al VIH

Brian D. Hoit, MD
Professor of Medicine and Physiology and Biophysics, Case Western Reserve University; Director of Echocardiography, University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, Ohio
Tratamiento de la enfermedad pericárdica

Priscilla Y. Hsue, MD
Associate Professor of Medicine, University of California–San Francisco, San Francisco, California
Manifestaciones, patogenia y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares asociadas al VIH

Lisa Cooper Hudgins, MD
Associate Professor of Pediatrics in Medicine and Pediatrics, Weill Medical College of Cornell University; Pediatric Program Director, Comprehensive Lipid Control Center, The Rogosin Institute; Associate Attending Physician, New York-Presbyterian Hospital, New York, New York
Otras medidas para la hipercolesterolemia intensa



Eric M. Isselbacher, MD
Co-Director, Thoracic Aortic Center, Associate Director, Heart Center, Massachusetts General Hospital; Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Enfermedad aórtica

Michael R. Jaff, DO
Harvard Business School; Medical Director, Vascular Center, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Estenosis de la arteria renal

Jan Kajstura, PhD
Departments of Anesthesia and Medicine, Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Tratamiento regenerador de la insuficiencia cardíaca

S. Ananth Karumanchi, MD
Associate Professor of Medicine, Department of Medicine and Center for Vascular Biology, Harvard Medical School, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Hipertensión arterial en el embarazo

David F. Kong, AM, DMT
Associate Professor of Medicine, Department of Medicine; Co-Director, Cardiovascular Late Phase 3/Devices, Duke Clinical Research Institute, Duke University Medical Center, Research Triangle Park, North Carolina
Desarrollo de un nuevo fármaco

Daniel B. Kramer, MD
Cardiovascular Institute, Beth Israel Deaconess Medical Center; Instructor, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Apéndice: Dispositivos cardiovasculares

Marc Z. Krichavsky, MD
Cardiac Specialists, Danbury, Connecticut
Enfermedad arterial periférica

Marie Krousel-Wood, MD, MSPH
Professor of Clinical Epidemiology and of Clinical Family and Community Medicine, Tulane University Health Sciences; Director, Center for Health Research, Oschner Clinic Foundation, New Orleans, Louisiana
Evaluación inicial y abordaje al paciente con hipertensión arterial

Frederick G. Kushne, MD
Clinical Professor of Medicine, Department of Medicine, Tulane University School of Medicine, New Orleans, Lousiana
Infarto de miocardio con elevación del segmento ST

Neal Lakdawala, MD, MSc
Instructor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital; VA Boston Healthcare System, Boston, Massachusetts
Miocardiopatías hipertróficas, restrictivas e infiltrantes

Michael J. Landzberg, MD
Director, Boston Adult Congenital Heart (BACH) and Pulmonary Hypertension Group, Children's Hospital Boston, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar
Tratamiento de los adultos con cardiopatía congénita

David C. Lange, MD
Chief Medical Resident, San Francisco VA Medical Center, University of California–San Francisco, San Francisco, California
Manifestaciones, patogenia y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares asociadas al VIH

Annarosa Leri, MD
Departments of Anesthesia and Medicine, Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Tratamiento regenerador de la insuficiencia cardíaca

J. Michael Mangrum, MD
Associate Professor of Medicine, Cardiovascular Division, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Tratamiento farmacológico de las taquicardias supraventriculares

Jaimie Manlucu, MD
London Health Sciences Centre, London, Ontario, Canada
Dispositivos implantables para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Giuseppe J. Martucci, MD
Director, McGill Adult Unit for Congenital Heart Disease Excellence (MAUDE), McGill University Health Centre and Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital, Faculty of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada
Tratamiento de los adultos con cardiopatía congénita

Michael A. Mathier, MD
University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
Trasplante cardíaco y dispositivos de soporte circulatorio

Laura Mauri, MD
Associate Professor of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Avances en la revascularización coronaria

Kathy McManus, MS, RD
Director of Nutrition, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Enfermedades cardiovasculares y modificación del estilo de vida

Jessica L. Mega, MD, MPH
Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Farmacogenética

Stephanie Mick, MD
Division of Cardiac Surgery, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; Heart and Vascular Institute, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio
Avances en la revascularización coronaria

Mary Mullen, MD, PhD
Director, Pulmonary Hypertension Service, Boston Adult Congenital Heart (BACH) Group, Children's Hospital, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Tratamiento de los adultos con cardiopatía congénita

Jonathan N. Myers, PhD
Clinical Professor, Department of Cardiology, VA Palo Alto Health Care System, Stanford University, Palo Alto, California
Rehabilitación del paciente con enfermedades cardiovasculares

David E. Newby, PhD, BM DM
Professor of Cardiology, Centre for Cardiovascular Science, University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom
Cardiopatía isquémica estable/angina crónica estable

Graham Nichol, MD, MPH
Medic One Foundation Endowed Chair in Prehospital Emergency Care, Director, University of Washington-Harborview Center for Prehospital Emergency Care; Medical Director, Resuscitation Outcome Consortium Clinical Trial Center; Professor of Medicine, University of Washington-Seattle, Seattle, Washington
Sistemas de asistencia sanitaria

Suzanne Oparil, MD
Professor of Medicine and Physiology and Biophysics, Director, Vascular Biology & Hypertension Program; Department of Medicine, Division of Cardiovascular Disease, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama
Evaluación inicial y abordaje al paciente con hipertensión arterial

Alexander R. Opotowsky, MD, MPH
Boston Adult Congenital Heart (BACH) and Pulmonary Hypertension Group, Children's Hospital Boston, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Neha J. Pagidipati, MD
Division of Women's Health, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Tratamiento cardiovascular global

John D. Parker, MD
Program Medical Director, Heart & Circulation Program, University Health Network; Professor, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Modalidades farmacológicas para el tratamiento de la cardiopatía isquémica

Joseph E. Parrillo, MD
Professor of Medicine, Robert Wood Johnson Medical School, University of Medicine and Dentistry of New Jersey; Chief, Department of Medicine, Edward D. Viner MD Chair, Director, Cooper Heart Institute, Cooper University Hospital, Camden, New Jersey
Tratamiento de la taquicardia ventricular y de la parada cardíaca

Matthias Peltz, MD
Assistant Professor, Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas
Cirugía de las cardiopatías valvulares

Todd S. Perlstein, MD
Associate Physician, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Enfermedad arterial periférica

Gail E. Peterson, MD
University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas
Prevención y tratamiento de la endocarditis infecciosa

Gregory Piazza, MD
Staff Cardiologist, Cardiovascular Medicine Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Embolia pulmonar y trombosis venosa profunda

Sharon C. Reimold, MD
Professor of Medicine, Division of Cardiology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas
Opciones farmacológicas para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares durante el embarazo

Klaus Romero, MD
Director of Clinical Research, Critical Path Institute, Tucson, Arizona
Farmacología clínica de los antiarrítmicos

Andrea M. Russo, MD
Professor of Medicine, Robert Wood Johnson Medical School, University of Medicine and Dentistry of New Jersey; Director, Cardiac Electrophysiology and Arrhythmia Services, Director, Clinical Electrophysiology Fellowship, Cooper University Hospital, Camden, New Jersey
Tratamiento de la taquicardia ventricular y de la parada cardíaca

Marc S. Sabatine, MD, MPH
Chairman, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital; Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Farmacogenética

Frank M. Sacks, MD
Professor of Cardiovascular Disease Prevention, Department of Nutrition, Harvard School of Public Health; Department of Medicine, Cardiovascular Division and Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Enfermedades cardiovasculares y modificación del estilo de vida

Joseph J. Saseen, PharmD
Professor of Clinical Pharmacy and Family Medicine, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences and School of Medicine; Professor of Family Medicine, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial

Frederick J. Schoen, MD, PhD
Executive Vice Chairman, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital; Professor of Pathology and Health Sciences and Technology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Desarrollo de dispositivos utilizados en terapéutica cardiovascular: conceptos e implicaciones reguladoras

John S. Schroeder, MD
Professor of Medicine, Department of Medicine, Stanford University, Stanford, California
Modalidades farmacológicas para el tratamiento de la cardiopatía isquémica

Benjamin M. Scirica, MD, MPH
Investigator, TIMI Study Group; Associate Physician, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital; Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Modalidades farmacológicas para el tratamiento de la cardiopatía isquémica

Eric A. Secemsky, MD
Cardiovascular Fellow, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Manifestaciones, patogenia y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares asociadas al VIH

Ellen W. Seely, MD
Director of Clinical Research, Endocrinology, Diabetes, and Hypertension Division, Brigham and Women's Hospital; Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Hipertensión arterial en el embarazo

Prem S. Shekar, MD
Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Avances en la revascularización coronaria

Michael A. Shullo, PharmD
University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
Trasplante cardíaco y dispositivos de soporte circulatorio

Piotr Sobieszczyk, MD
Cardiovascular Division, Vascular Medicine Section, Brigham and Women's Hospital, Harvard University Medical School, Boston, Massachusetts
Enfermedad cerebrovascular

Amy B. Stancoven, MD
Assistant Instructor, Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas
Prevención y tratamiento de la endocarditis infecciosa



Neil J. Stone, MD, MACP
Benow Professor of Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Medical Director, Vascular Center, Bluhm Cardiovascular Institute, Northwestern Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Fármacos utilizados para el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad elevado

Melanie S. Sulistio, MD
Assistant Professor, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas
Momento óptimo de una intervención quirúrgica o mecánica en la cardiopatía valvular nativa

Jeffrey Teuteberg, MD
Medical Director, Mechanical Circulatory Support, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
Trasplante cardíaco y dispositivos de soporte circulatorio

Raymond R. Townsend, MD
Department of Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Crisis hipertensivas

Stephen Trzeciak, MD, MPH
Associate Professor of Medicine, Robert Wood Johnson Medical School, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Division of Critical Care Medicine, Department of Medicine and Department of Emergency Medicine, Cooper University Hospital, Camden, New Jersey
Tratamiento de la taquicardia ventricular y de la parada cardíaca

Alice M. Wang, MD
Assistant Professor of Pediatrics, Boston University School of Medicine; Department of Pediatrics, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts
Hipertensión arterial en el embarazo

Ido Weinberg, MD, MSc, MHA
Department of Cardiology, Division of Vascular Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Estenosis de la arteria renal

Stephen D. Wiviott, MD
Investigator, TIMI Study Group; Associate Physician, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital; Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

Mark A. Wood, MD
Professor of Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois
Importancia de los desfibriladores-cardioversores implantables en la prevención primaria y secundaria de la muerte cardíaca súbita

Christopher Woods, MD, PhD
Cardiology Fellow, Stanford University, Stanford, California
Modalidades farmacológicas para el tratamiento de la cardiopatía isquémica

Raymond L. Woosley, MD, PhD
President Emeritus, Critical Path Institute; Professor of Medicine, Sarver Heart Center, University of Arizona College of Medicine, Tucson, Arizona
Farmacología clínica de los antiarrítmicos

Clyde W. Yancy, MD
Professor of Medicine, Department of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California
Sistemas de asistencia sanitaria

William F. Young, Jr., MD, MSc
Chair, Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, and Nutrition, Tyson Family Endocrinology Clinical Professor, Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota
Causas endocrinas de la hipertensión arterial

Peter Zimetbaum, MD
Clinical Director of Cardiology, Beth Israel Deaconess Medical Center; Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Fibrilación auricular

Bram D. Zuckerman, MD
U.S. Food and Drug Administration, Washington, DC
Desarrollo de dispositivos utilizados en terapéutica cardiovascular: conceptos e implicaciones reguladoras

PRÓLOGO

Esta cuarta edición de *Tratamiento de la patología cardiovascular,* texto originalmente propuesto por Thomas Woodward Smith, ya fallecido, como complemento de *Braunwald. Tratado de cardiología*, mantiene su enfoque basado en la evidencia en lo referente a las recomendaciones para el tratamiento del paciente afectado por enfermedad cardiovascular. Hemos tenido el privilegio de trabajar con un experimentado grupo de editores de sección, constituido por los doctores James de Lemos, John DiMarco, Michael Givertz, Suzanne Oparil, Frank Sacks, Benjamin Scirica y Piotr Sobieszczyk, en la elaboración de los cuarenta y nueve capítulos y el apéndice que conforman la presente edición. En ella se ofrece al lector indicaciones plenamente actualizadas sobre el tratamiento de patologías frecuentes, como la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, la dislipidemia, las arritmias, la hipertensión arterial, las valvulopatías, la enfermedad arterial periférica, los síndromes aórticos, las cardiopatías congénitas, la enfermedad pericárdica, los trastornos cardiovasculares durante el embarazo y la endocarditis infecciosa.

En comparación con su edición anterior, la obra contiene trece capítulos completamente nuevos y los treinta y seis restantes y el apéndice han sido sustancialmente replanteados y revisados. El capítulo introductorio, sobre los nuevos medios para comprender las evidencias en las que se basan las directrices terapéuticas, contiene importantes datos nuevos obtenidos de ensayos clínicos actuales. Se han incorporado, por otra parte, nuevos capítulos referidos a los abordajes terapéuticos emergentes, como la farmacogenética, el tratamiento regenerativo y los dispositivos implantables para tratar la insuficiencia cardíaca y las arritmias. Con el fin de ayudar al médico a comprender los detalles del desarrollo y la aprobación de los dispositivos cardiovasculares, un capítulo ha contado con la colaboración de representantes de la Food and Drug Administration estadounidense.

Los médicos de atención primaria y los cardiólogos, encuadrados en un amplio espectro, desde los que se hallan en fase de formación hasta los más experimentados, encontrarán en la cuarta edición de *Tratamiento de la patología cardiovascular* un recurso fundamental para su práctica. También en esta edición abundan las referencias cruzadas, en este caso a la novena edición de *Braunwald. Tratado de cardiología,* editado por Robert Bonow, Douglas Mann, Douglas Zipes y Peter Libby. Empleando de manera sinérgica los libros *Tratamiento de la patología cardiovascular, Braunwald. Tratado de cardiología* y los restantes volúmenes que conforman la serie de complementos de este último, los médicos podrán contar con un conjunto de información vastísimo y rigurosamente elaborado.

AGRADECIMIENTOS

La nueva edición de un texto como *Tratamiento de la patología cardiovascular* proporciona la oportunidad de expresar el debido agradecimiento por sus colaboraciones a un nutrido número de personas. La formación continuada en el más riguroso pensamiento científico, en la investigación cardiovascular y en el conocimiento clínico, aportada por Eugene Braunwald supone para nosotros una valiosísima experiencia por la que le quedamos profundamente agradecidos. La colaboración científica y personal con Joseph Loscalzo ha constituido un elemento esencial a la hora de pensar en la estructura de la presente edición. También deseamos expresar nuestra gratitud a las diversas generaciones de los Cardiovascular Division Fellows y al extraordinario cuerpo docente del Brigham and Women's Hospital, dirigido por Peter Libby, que nos proporcionó la inspiración y el entorno profesional idóneo para desarrollar la obra *Tratamiento de la patología cardiovascular.* Debemos un especial reconocimiento a nuestros colegas del TIMI Study Group, muchos de los cuales han contribuido, tanto directa como indirectamente, a la consecución del presente texto. Sylvia Judd y Pamela Melhorn, nuestras auxiliares administrativas, resultaron decisivas, de las más diversas maneras, en la preparación y producción de este libro.

Por último, en nombre de todos los editores de sección y colaboradores, deseamos expresar nuestro agradecimiento por su diligente trabajo al equipo de edición de Elsevier.

Elliott M. Antman, MD
Marc S. Sabatine, MD, MPH

PARTE I

TOMA DE DECISIONES Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN MEDICINA CARDIOVASCULAR

CAPÍTULO 1 Evaluación de pruebas y tratamientos cardiovasculares

Elliott M. Antman, Robert M. Califf y Niteesh K. Choudhry

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo un grave problema de salud: se calcula que son responsables del 30% de las muertes en todo el mundo.[1] Actualmente, representan la principal causa de muerte en EE. UU. y el 17% del gasto sanitario nacional de ese país está relacionado con ellas.[2] Según las previsiones, los costes médicos directos relacionados con las enfermedades cardiovasculares en EE. UU. aumentarán desde 272.500 millones de dólares en 2010 a 818.100 millones en 2030, mientras que los costes indirectos (pérdida de productividad) aumentarán desde 171.700 millones a 275.800 millones en ese mismo intervalo.[2] Los principales responsables del incremento escalonado de costes son el envejecimiento de la población, el crecimiento del gasto médico per cápita y las epidemias de otros problemas médicos generales, como la obesidad y la diabetes. Por lo tanto, es necesario que la selección de estrategias terapéuticas aplicables a pacientes con enfermedades cardiovasculares se base en la evidencia y tenga en cuenta, además, los datos de eficacia comparativa, de rentabilidad y de implicación del paciente en la toma de decisiones compartidas, cuando esté capacitado para ello.[3] A fecha de hoy, aún no conocemos cuál es el balance más adecuado entre evidencias, costes e implicación del paciente,[4-8] pero sí sabemos que, aunque la práctica clínica sigue teniendo un gran valor, el médico utilizará diversas herramientas para crear el «equipo cardiovascular» que pueda ofrecer al paciente las máximas posibilidades de evitar tanto la progresión de la enfermedad como la aparición de episodios cardiovasculares mayores. Se trata de un entorno más complejo, en el que se puede reconocer el valor del trabajo en equipo en la asistencia sanitaria al crear un abordaje desafiante, a la vez que eficaz, para mejorar la toma de decisiones en la asistencia cardiovascular.

En el área cardiovascular, la toma de decisiones terapéuticas en la consulta y en el medio hospitalario debería avanzar siguiendo un orden secuencial de acontecimientos que comienza con la obtención de la anamnesis adecuada y de una exploración física minuciosa (Braunwald, v. capítulo 12). En una situación ideal se solicitan varias pruebas diagnósticas y sus resultados se integran en la evaluación de probabilidades de una enfermedad cardíaca concreta. A partir de esta información y de la evaluación de la evidencia que apoye los diversos tratamientos se formulará la estrategia terapéutica. Con respecto a la prevención primaria y secundaria, las evidencias indican la importancia de entrar en contacto con el paciente en su entorno doméstico o utilizando tanto técnicas basadas en internet (como los correos electrónicos, los mensajes de texto, etc.) como intervenciones del personal sanitario de nivel medio, sin olvidar que, a pesar de la evolución de nuestros conocimientos de esos entornos no tradicionales, sigue siendo esencial mantener la estructura fundamental de la información sobre las opciones que deriva de la evidencia. El objetivo de este capítulo es proporcionar una perspectiva general de las herramientas cuantitativas utilizadas para interpretar las pruebas diagnósticas y evaluar los estudios clínicos y los datos de eficacia comparativa y rentabilidad a la hora de seleccionar un plan de tratamiento. Los principios y técnicas que se comentan a continuación proporcionan la base sobre la que se podrá entender el resto de esta obra, y sobre la que generar normas de práctica clínica.[9] La aplicación correcta de las herramientas utilizadas en la toma de decisiones terapéuticas que se describen y el cumplimiento de las normas basadas en tales medios se traducen en mejores resultados para el paciente, un área en el que los especialistas en medicina cardiovascular han destacado respecto a otras especialidades médicas.[10-12]

Interpretación de las pruebas diagnósticas

Un punto de partida útil para interpretar una prueba diagnóstica es la tabla de 2 × 2 estándar que describe la presencia o ausencia de enfermedad, determinada en función de un patrón y por los resultados de las pruebas.[13] Los médicos deben calcular la probabilidad preprueba de la enfermedad basándose en su prevalencia en una población de pacientes con características clínicas parecidas a las del paciente que están evaluando, incluso antes de que se conozcan los resultados de las pruebas. Como ninguna prueba diagnóstica es perfecta, se utilizan varios términos cuantitativos para describir sus características operativas, dando paso a la definición de inferencias estadísticas sobre el valor de la prueba (fig. 1-1). La *sensibilidad* se refiere a la proporción de pacientes que tienen la enfermedad y cuyo resultado en la prueba es positivo. La *especificidad* es la proporción de pacientes sin la enfermedad que arrojan un resultado negativo en la prueba. La probabilidad de que una prueba sea negativa en presencia de enfermedad es la *tasa de falsos negativos* y la probabilidad de que una prueba sea positiva en ausencia de enfermedad es la *tasa de falsos positivos*. Otros términos que conviene conocer son el *valor predictivo positivo*, que describe la probabilidad de que haya enfermedad si la prueba es positiva, y el *valor predictivo negativo*, que describe la

probabilidad de que no haya enfermedad cuando la prueba sea negativa. En la iniciativa Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD) se establecen las normas referidas al modo en el que se deben preparar los estudios de informes sobre precisión diagnóstica.[14]

Como los resultados de las pruebas diagnósticas dependen de los perfiles de pacientes que se estudien en cada momento, se ha introducido

Enfermedad

Prueba		*Presente*	Ausente
	Positiva	Pos. V.	Falso Pos. F
	Negativa	Falso Neg.	Neg. V.

Términos estadísticos

Sens. = PV/(PV + FN) = P (T+ si E+)

Espec. = NV/(FP + NV) = P (T– si E–)

TFN = FN/(PV + FN) = P (T– si E+)

TFP = FP/(FP + NV) = P (T– si E-)

VPP = PV/(PV + FP) = P (E+ si T+)

VPN = NV/(FN + NV) = P (E– si T–)

Términos «clínicos»

RV pos. = Sens/TFP

RV neg. = TFN/Espec.

Posibilidades preprueba de enf.

RV = Posibilidades posprueba de enf.

FIGURA 1-1 Interpretación de las pruebas diagnósticas. En la tabla 2 × 2 habitual *(parte superior)* se asigna a los pacientes a una de las cuatro celdas según la presencia o ausencia de enfermedad de acuerdo con el patrón de referencia y los resultados de la prueba diagnóstica (positiva o negativa). Se indican las siete abreviaturas estadísticas que se utilizan habitualmente en estos casos, que describen las características operativas de la prueba en cuestión *(parte inferior izquierda).* Un término clínicamente útil es la *razón de verosimilitudes (RV),* que expresa cuántas veces es más probable que una prueba sea positiva en pacientes que tienen la enfermedad respecto a los que no la tienen. De esta forma, los médicos pueden actualizar su cifra preprueba de posibilidades de la enfermedad *(Enf.)* y formular las posibilidades posprueba de enfermedad. Los términos estadísticos pueden interpretarse siguiendo las líneas del ejemplo siguiente: sensibilidad = probabilidad (P) de que la prueba sea positiva (T+) si la enfermedad está presente (E+). *Espec,* especificidad; *Falso Neg. (FN),* falso negativo; *Falso Pos. (FP),* falso positivo; *Neg. V. (NV),* negativo verdadero; *Pos. V. (PV),* positivo verdadero; *Sens,* sensibilidad; *TFN,* tasa de falsos negativos; *TFP,* tasa de falsos positivos; *VPN,* valor predictivo negativo; *VPP,* valor predictivo positivo.

el concepto de *razón de verosimilitudes* para expresar cuántas veces más o cuánto más probable es encontrar un resultado en una prueba en pacientes que tienen una enfermedad comparados con los que no la tienen (v. fig. 1-1, es algo parecido al teorema de Bayes, según el cual la probabilidad previa de una enfermedad se actualiza en función de la probabilidad condicional del resultado observado de la prueba para obtener la probabilidad de enfermedad revisada o posprueba).[15] Al multiplicar las posibilidades preprueba de enfermedad por la razón de verosimilitudes, los médicos pueden establecer la probabilidad posprueba de enfermedad y determinar si esa probabilidad cruza el umbral de la necesidad de tratamiento.[16] Por ejemplo, en un paciente con molestias torácicas la presencia de elevación del segmento ST en un electrocardiograma de 12 derivaciones (la prueba diagnóstica) no solo aumenta la probabilidad de estar en presencia de un infarto de miocardio (IM) (la enfermedad), sino que también desplaza el proceso de toma de decisiones hacia el umbral de necesidad de tratamiento con reperfusión sin tener que realizar ninguna otra prueba diagnóstica. En el mismo paciente, un electrocardiograma no diagnóstico no altera apreciablemente la probabilidad posprueba de IM. Para establecer el diagnóstico de IM se necesitan otras pruebas (p. ej., biomarcadores de daño cardíaco).

El ejemplo que se muestra en la figura 1-1 se refiere a una prueba diagnóstica que produce resultados dicotómicos, positivos o negativos. Muchas pruebas utilizadas en cardiología proporcionan los resultados en una escala continua. Habitualmente, se establecen umbrales diagnósticos según el equilibrio entre sensibilidad y especificidad y el conocimiento del objetivo de la prueba. En el ejemplo que se muestra en la figura 1-2 la aplicación de un valor umbral diagnóstico en la región del punto A tendría una sensibilidad alta porque identifica la mayoría de los pacientes con enfermedad (resultados verdaderos positivos), pero lo hace a expensas de una menor especificidad porque declara falsamente que la prueba es anómala en pacientes que no tienen la enfermedad. Utilizando el intervalo de valores umbral diagnósticos para una prueba positiva (p. ej., v. fig. 1-2, *A* a *C*) se puede trazar la curva de características funcionales (o curva ROC) para representar la relación entre sensibilidad y especificidad.[17] Las mejores pruebas son aquellas en las que la curva ROC se sitúa cerca de la esquina superior izquierda. Dos pruebas se pueden comparar en el intervalo de valores umbral diagnósticos si se calcula el área bajo la curva ROC: la prueba con un área mayor se considera mejor en general, aunque a veces el objetivo puede ser mejorar la sensibilidad o la especificidad, incluso de una a expensas de la otra.[16] En la práctica, muchos médicos encuentran problemas a la hora

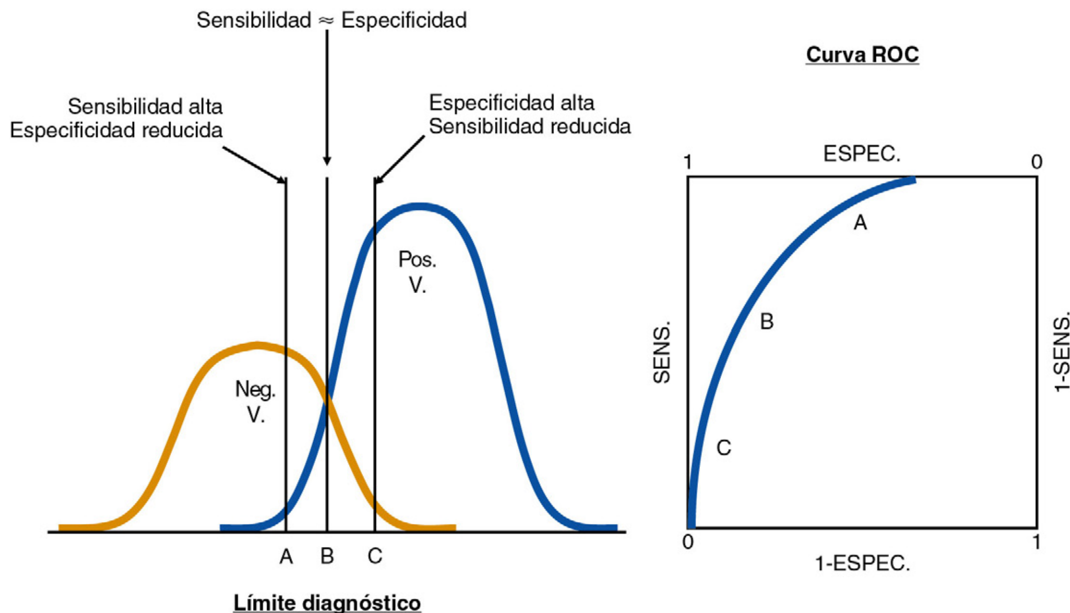


FIGURA 1-2 Influencia de los valores umbral diagnósticos en la interpretación del rendimiento de una prueba. *Izquierda,* distribuciones de pacientes en los cuales la enfermedad está presente *(Pos. V.)* y ausente *(Neg. V.).* Se muestran tres niveles diferentes de un umbral diagnóstico (*A* a *C*) para una prueba que se describe mediante una escala continua. El valor umbral diagnóstico *A* tiene una sensibilidad alta, es decir, identifica la mayoría de los pacientes verdaderos positivos pero a expensas de una menor especificidad, y un gran número de pacientes verdaderos negativos se clasifican como enfermos. En el extremo opuesto, el valor umbral diagnóstico *C* tiene una especificidad alta, de manera que son pocos los pacientes verdaderos negativos que se clasifican como enfermos, pero a expensas de una especificidad menor, de manera que una gran proporción de pacientes verdaderos positivos se clasifican como no enfermos. *Derecha,* curva típica de eficacia diagnóstica (ROC), que representa el impacto de los niveles umbral *A* a *C* con respecto a la sensibilidad *(SENS)* y especificidad *(ESPEC).*

de aplicar en la cabecera del enfermo los conceptos cuantitativos que se representan en la figura 1-2, lo que ha llevado a muchos laboratorios a proporcionar informes con anotaciones que ayuden a los médicos a definir un cálculo probabilístico de la probabilidad de presencia de una enfermedad.

Para predecir el riesgo de futuros episodios en pacientes que pueden tener o no síntomas de riesgo cardiovascular se aplican numerosas pruebas diagnósticas, puntuaciones de riesgo y modelos. Algunos conceptos importantes a tener en cuenta a la hora de evaluar el valor pronóstico de estas herramientas son la calibración, la discriminación y la reclasificación.[18]

La *calibración* se refiere a la capacidad de una prueba pronóstica o puntuación de riesgo de predecir correctamente la proporción de sujetos de un grupo dado que tendrán los episodios de interés. Por tanto, valora la «bondad del ajuste» del modelo de riesgo y se evalúa estadísticamente utilizando la prueba de Hosmer-Lemeshow. Por ejemplo, al contrario de lo que sucede en un estudio clásico de superioridad, es deseable obtener un valor bajo de la χ^2 y valores altos de *P* en la prueba de Hosmer-Lemeshow, ya que ello indicaría una desviación pequeña de los datos observados respecto al modelo y, en consecuencia, un buen ajuste.

La *discriminación* describe la calidad con que el modelo o puntuación de riesgo discrimina a los sujetos con diversos grados de riesgo. Este valor se expresa matemáticamente con el estadístico C, que literalmente clasifica a cada par de pacientes y determina la proporción de pares que se han presentado con el resultado predicho en la persona que tiene la probabilidad predicha más alta obtenida en la prueba. En el caso de una variable dicotómica, esta definición equivale al área bajo la curva ROC. Una prueba o modelo con discriminación nula tendría un estadístico C de 0,5 porque la elección aleatoria del paciente que tenga más probabilidades de tener el resultado estudiado será correcta la mitad de las veces, mientras que la prueba que tenga una discriminación perfecta tendría un estadístico C de 1, que indicaría que en cada predicción se han ordenado correctamente los pares de casos.

De particular interés para los médicos es el efecto esperado de una estrategia terapéutica estratificada en función de una puntuación de riesgo dada. Este valor se calcula mediante una prueba de interacción. Dado el gran número de opciones terapéuticas, el enorme aumento de costes sanitarios y la aparición de varios marcadores de riesgo nuevos, se ha dedicado un esfuerzo considerable a refinar la evaluación del riesgo de proporcionar un tratamiento a personas que tienen el riesgo más alto. Cuando se introducen pruebas o modelos de riesgo nuevos se evalúan primero en función de su capacidad para reclasificar correctamente a los sujetos en categorías de riesgo más alto o más bajo. Las evaluaciones cuantitativas de la reclasificación correcta se proporcionan utilizando los abordajes de *mejoría neta con la reclasificación* y *mejoría integrada con la clasificación.*[18] Entender los umbrales de riesgo que deberían dar paso a una decisión clínica diferente como, por ejemplo, recomendar más pruebas, ingresar al paciente en una unidad de cuidados intensivos, añadir una medicación o realizar un procedimiento invasivo es un componente esencial de los cálculos de reclasificación. La imprecisión de la práctica clínica hace su aparición a medida que este campo evoluciona, ya que cada médico y cada paciente tienen una opinión diferente de cuáles deberían ser esos umbrales.

Estudios clínicos

Necesidad de estudios clínicos

Los estudios de observación no controlados de poblaciones aportan información muy valiosa sobre la fisiopatología y sirven como fuente de hipótesis importantes sobre el posible valor de intervenciones particulares, si bien un tratamiento médico raras veces posee la efectividad tan espectacular de la penicilina en la neumonía neumocócica, por ejemplo, en la cual los datos epidemiológicos por sí solos son suficientes para obtener la aceptación científica y su adopción en la práctica clínica. En vista de la variabilidad de la evolución natural de las enfermedades cardiovasculares y de la amplia variedad de respuestas individuales a las intervenciones, los investigadores clínicos, los representantes de las autoridades sanitarias y los médicos en ejercicio tienen que reconocer la importancia de un estudio clínico realizado rigurosamente con un grupo control antes de aceptar o rechazar un tratamiento de manera generalizada (Braunwald, v. capítulo 6).[19]

En la figura 1-3 podemos ver una panorámica contemporánea del espectro básico y clínico de las investigaciones científicas que dan lugar a recomendaciones terapéuticas para varias enfermedades cardiovasculares. Los avances biomédicos básicos que han atravesado con éxito desde las fases de descubrimiento e investigación preclínica están listos para cruzar el

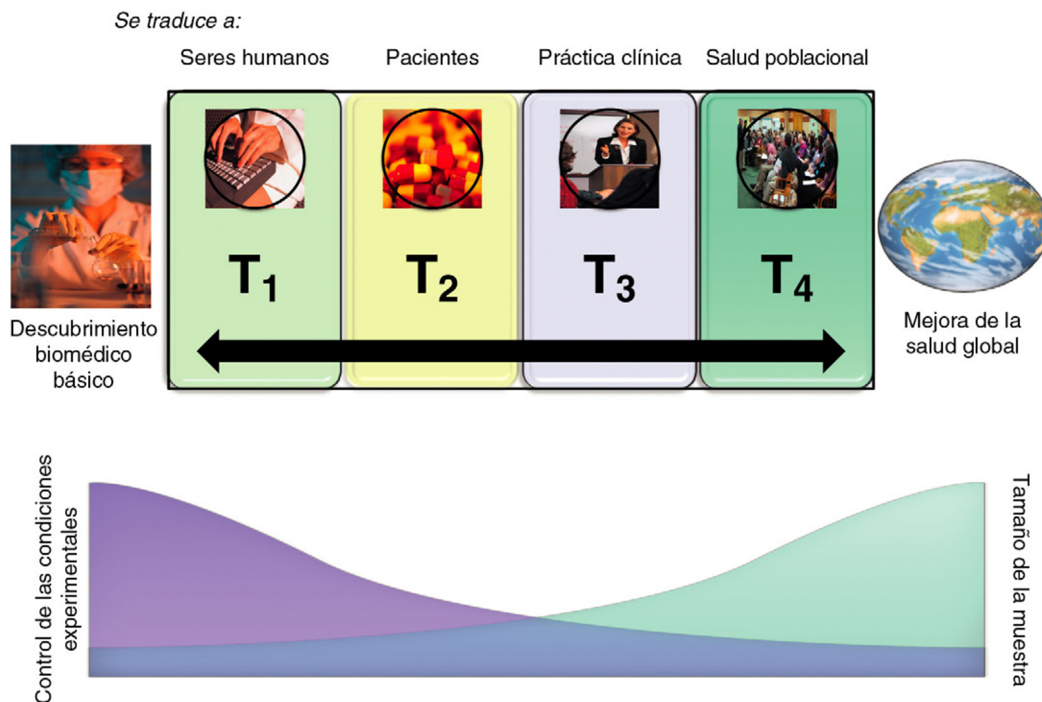


FIGURA 1-3 Espectro de traslación a la ciencia clínica. *Parte superior,* el proceso de aplicación de los descubrimientos biomédicos básicos en una salud global mejorada implica superar una serie de bloques de traslación *(T).* T_1 = traslación al hombre (estudios realizados en seres humanos por primera vez y estudios de demostración de la eficacia), T_2 = traslación a pacientes con enfermedad (estudios controlados y aleatorizados para establecer la eficacia), T_3 = traslación a la práctica clínica (la tasa de episodios control adquiere una gran importancia), T_4 = traslación de los resultados de la investigación a escala poblacional. *Parte inferior,* se muestra el concepto de que, en el extremo izquierdo, los investigadores tienen un grado alto de control sobre las condiciones experimentales y operan con un tamaño de la muestra pequeño, desplazándose hacia la derecha y acercándose a la investigación T_3 y T_4, en las que disminuye el control de las condiciones experimentales y el tamaño de la muestra aumenta muchísimo.

TABLA 1-1 Fases de la evaluación de tratamientos nuevos

FASE	CARACTERÍSTICAS	OBJETIVO
I	Primera administración de un tratamiento nuevo a los pacientes	Investigación clínica exploradora para determinar si es adecuado realizar estudios posteriores (investigación T_1)
II	Primeros estudios de un tratamiento nuevo en pacientes	Diseñado para adquirir información sobre la relación dosis-respuesta, calcular la incidencia de reacciones adversas y aportar información adicional sobre la fisiopatología de la enfermedad y el posible impacto del tratamiento nuevo (investigación T_2)
III	Estudio comparativo a gran escala de un tratamiento nuevo	Evaluación definitiva de un tratamiento nuevo para determinar si debería reemplazar al tratamiento de referencia. Las autoridades sanitarias requieren estudios controlados aleatorizados para registrar nuevas modalidades terapéuticas (investigación T_2)
IV	Vigilar el uso de un tratamiento en la práctica clínica	Vigilancia poscomercialización para recopilar información adicional sobre el impacto de un tratamiento nuevo en una enfermedad, calcular el uso del tratamiento nuevo y calcular de una forma más sólida la incidencia de reacciones adversas establecida a partir de los registros (investigación T_4)

TABLA 1-2 Etapas de un estudio clínico

ETAPA	ACTIVIDADES	EPISODIO QUE MARCA EL FINAL DE LA ETAPA
Diseño inicial	Se formula la pregunta científica, se miden los resultados y se calcula el tamaño de la muestra	Inicio de la financiación
Desarrollo del protocolo	Se redactan el protocolo del estudio y el manual operativo, y se desarrollan los cuadernos de recogida de datos y los sistemas de gestión de datos, se establecen los procedimientos de monitorización y se termina la formación de los centros clínicos	Inicio del reclutamiento de pacientes
Reclutamiento de pacientes	Se establecen los canales para derivar a los pacientes, se desarrollan los procedimientos de seguimiento habituales para verificar la exactitud de los datos del estudio, se comprueba la elegibilidad de los pacientes y el rendimiento del centro y se preparan los informes periódicos para que el CVDS revise los efectos adversos o beneficiosos del tratamiento	Finalización del reclutamiento de pacientes
Tratamiento y seguimiento	Continúa la monitorización de la inclusión de pacientes, los acontecimientos adversos y el rendimiento del centro, se actualizan los materiales del estudio que se envían a los centros participantes, se envían los informes al CVDS y se revisan sus recomendaciones, se envían los informes de episodios adversos a las autoridades sanitarias y se establece el calendario de los procedimientos de cierre del estudio	Inicio de los procedimientos de cierre
Cierre de pacientes y estudio	Se identifican los elementos finales de los datos que requieran aclaración para poder «limpiar y cerrar» la base de datos, se inician los procedimientos de desenmascaramiento de los tratamientos asignados, se terminan los tratamientos del estudio y la vigilancia de los acontecimientos adversos después de haber suspendido el tratamiento, se preparan los informes finales para el CVDS y se prepara el borrador del informe final del estudio	Finalización de los procedimientos de cierre
Finalización	Se verifica que todos los centros han terminado los procedimientos de cierre, incluida la destrucción de los fármacos del estudio no utilizados, se revisan los resultados finales del estudio y se envía el manuscrito para su publicación y el informe final para las autoridades sanitarias	Finalización de la financiación del estudio original
Seguimiento después del estudio (optativo)	Se vuelve a contactar con los centros de inclusión para obtener el seguimiento a largo plazo de los pacientes del estudio, se relacionan los datos de seguimiento con los datos iniciales del estudio y se prepara el manuscrito que resuma los resultados	Finalización de todo el seguimiento

CVDS, comité de vigilancia de los datos de seguridad.
Modificado de Meinert C. *Clinical trials: design, conduct, and analysis.* New York, 1986, Oxford University Press.

umbral de la investigación en el ser humano. Para que un descubrimiento biomédico mejore, finalmente, la salud global debe atravesar una serie de bloques de investigación básica (marcados como T_1, T_2, T_3 y T_4). T_1 se refiere a la investigación que aporta conocimientos sobre la fisiología humana y sobre la posibilidad de intervención. Incluye experimentos que se realizan por primera vez en el ser humano y otros de demostración de la eficacia. La investigación T_2 pone a prueba nuevas intervenciones en pacientes que tienen la enfermedad en estudio, para obtener conocimientos sobre la eficacia de las mismas en condiciones óptimas, como se hace en los estudios de fase II y en muchos tipos de estudios de fase III (tablas 1-1 y 1-2). La investigación T_3 aporta conocimientos sobre la efectividad de las intervenciones en la práctica clínica en condiciones pragmáticas mientras que, por último, la investigación T_4 se centra en los factores e intervenciones que influyen en la salud de las poblaciones.

La medicina cardiovascular ha pasado de ser una ciencia basada en gran medida en la práctica sobre un razonamiento fisiopatológico no cuantitativo a ser una ciencia orientada en la práctica alrededor de la medicina basada en la evidencia.[9] La importancia de este concepto se ha visto reforzada por estudios clínicos que han demostrado que conceptos aceptados por todos se asocian a un efecto negativo importante en las tasas de mortalidad (Braunwald, v. fig. 6-5). Quizás la primera alerta más importante relacionada con este concepto surgió en el estudio Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST), cuando se demostró que los fármacos antiarrítmicos tipo I, prescritos a menudo para las extrasístoles frecuentes, aumentaban el riesgo de muerte.[20] Desde entonces, la comunidad cardiovascular sigue sorprendiéndose ante el fracaso de tratamientos que parecían ser muy eficaces en los estudios de observación y en estudios seleccionados de pequeño tamaño.

A pesar de las limitaciones actuales, se demandan recomendaciones terapéuticas basadas en la evidencia que afectan a fármacos, dispositivos y procedimientos, teniendo una importancia cada vez mayor en el entorno de la medicina clínica las teorías de gestión asistencial, mediciones rentables y normas publicadas por grupos con autoridad.[21] Por lo tanto, el diseño, la realización, el análisis, la interpretación y la presentación adecuados de un estudio clínico representan una «experiencia dura e indispensable» para los investigadores.[8] Los médicos también deben adquirir las herramientas necesarias para leer críticamente informes sobre estudios clínicos y, cuando proceda, traducir sus resultados a la práctica clínica sin los retrasos demasiado prolongados que tenían lugar en el pasado (investigación T_3). Esta es una tarea especialmente importante para los médicos generales, ya que cada vez se insiste más en su función de control de los costes sanitarios al controlar las enfermedades crónicas con las pruebas y derivaciones pertinentes.

El volumen y la variedad de temas de los estudios clínicos en cardiología son demasiado extensos para que incluso la persona más concienzuda pueda digerirlos periódicamente, lo que ha estimulado el

interés por técnicas bioestadísticas que combinen los resultados de los estudios controlados y aleatorizados (RCT) sobre la misma intervención en un metaanálisis o una perspectiva general.[22]

Diseño del estudio clínico

A la hora de interpretar las evidencias de un estudio clínico, es importante tener un marco de referencia para abordar todos sus aspectos complejos (figs. 1-4 y 1-5). Dada la importancia que tienen los resultados del estudio clínico, es esencial que los investigadores formulen, de forma reflexiva, la cuestión científica que se va a responder y realicen cálculos realistas del tamaño de la muestra necesaria para demostrar la diferencia esperada entre los tratamientos. Los estudios que lleven a la conclusión de que la diferencia entre los tratamientos A y B no es estadísticamente significativa cuentan a menudo con un tamaño insuficiente y carecen de la potencia suficiente para detectar la diferencia cuando existe una diferencia verdadera. Para evitar trampas en el diseño del estudio, por ejemplo, evaluaciones no realistas sobre la facilidad de reclutamiento de los pacientes y el calendario de finalización del estudio, es esencial disponer de una estructura organizativa bien coordinada de investigadores, bioestadísticos y analistas de datos que tengan experiencia en estudios clínicos (v. figs. 1-4 y 1-5).

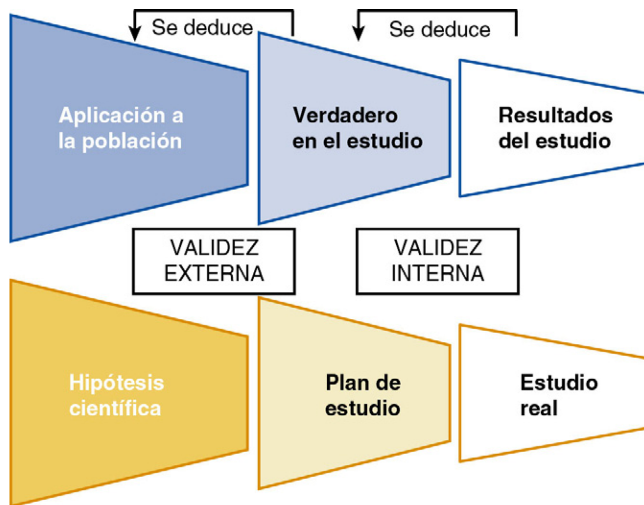


FIGURA 1-4 Proceso de seis pasos para interpretar los resultados obtenidos en un estudio clínico. El proceso comienza en la parte inferior izquierda, desde la formulación del proceso científico, y avanza en dirección antihoraria hacia la parte superior izquierda, hasta la aplicación de los resultados del estudio a una población general que tiene la enfermedad objetivo de interés. *(Tomado de Antman EM. Evidence and education.* Circulation *2011;123:681-685).*

Las etapas de un estudio clínico se resumen en la tabla 1-2 y deben contemplarse como una mera guía para la secuencia ordenada de episodios que caracterizan el proceso del estudio clínico, ya que las líneas que separan las etapas son difusas. Por ejemplo, los centros en los que los pacientes son aleatorizados pueden incorporarse al estudio de forma sucesiva, de manera que algunas características de la etapa de desarrollo del protocolo en un centro se superpongan con las de la etapa de reclutamiento de pacientes en otros. Es posible que algunos de los primeros centros que incluyan pacientes adquieran experiencia suficiente con el protocolo para alcanzar resultados diferentes a los de otros centros que se incorporen más tarde, como se demostró en el estudio Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT)[23] con una curva de aprendizaje clara que se caracterizaba por una proporción mayor de errores en el protocolo del estudio durante las fases iniciales del estudio. Las evidencias de este fenómeno se buscan habitualmente mediante una prueba de interacción entre el centro de inclusión y el efecto del tratamiento cuando se analizan los datos. La situación adquiere con rapidez una gran complejidad cuando se observan diferencias en el efecto del tratamiento entre los centros, especialmente si el beneficio se observa predominantemente en una zona internacional y no en otras.[24] Cabe resaltar que las consecuencias adversas importantes de un tratamiento nuevo pueden no ser evidentes, incluso después de una secuencia perfectamente desarrollada desde los estudios de fase I a los de fase III. Aunque se supone que, al menos en teoría, los estudios de poscomercialización (fase IV; v. tabla 1-1) son los encargados de revisar estos problemas e identificar aquellos tratamientos que deberían ser retirados del uso clínico, estos estudios no se realizan con frecuencia, y llevan a las autoridades a proponer nuevos métodos de vigilancia de la seguridad de los productos médicos comercializados.[25,26]

El término *grupo control* se refiere a los participantes en un estudio clínico que reciben el tratamiento frente al cual se compara la intervención en estudio. Los requisitos que deben cumplir los tratamientos de control y los tratamientos en estudio se esbozan en el cuadro 1-1. Los *estudios controlados y aleatorizados* comprenden tanto tratamientos de prueba como de control y se consideran el modelo a seguir para evaluar nuevos tratamientos. No obstante, en la definición que hemos expuesto sobre un control no se requiere que el tratamiento sea un placebo, ya que no siempre es así porque los tratamientos nuevos pueden ser comparados con el tratamiento de referencia que se utiliza en la práctica para determinar si son más eficaces (p. ej., nuevos fármacos antitrombina frente a una heparina no fraccionada; v. capítulos 9 y 10) o si su efectividad entra en un intervalo que se considere clínicamente no inferior (p. ej., un bolo de un trombolítico frente a una infusión acelerada de alteplasa;

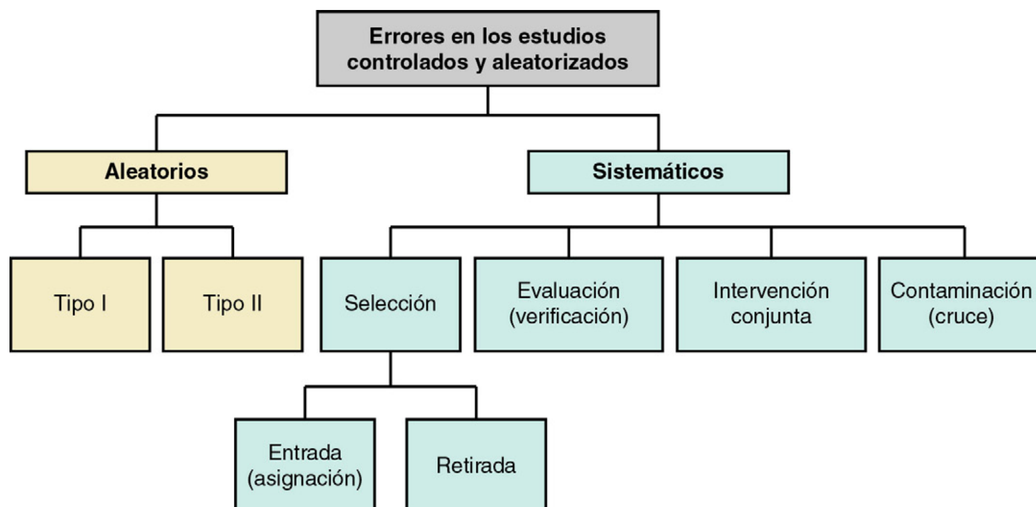


FIGURA 1-5 Errores que pueden afectar a la interpretación de los estudios clínicos. Los errores aleatorios se tienen en cuenta en la fase de diseño de un estudio controlado aleatorizado (RCT). Son los errores tipo 1 (α), que normalmente fijan las autoridades sanitarias, y tipo 2 (β), que seleccionan los investigadores y determinan la potencia ($1 - \beta$) del estudio. Asimismo, durante el diseño, la inclusión, el seguimiento y el análisis de un RCT hay que tener en cuenta una serie de errores sistemáticos. Los errores de selección, evaluación, intervención conjunta y cruce de grupos pueden provocar sesgos en el perfil de los pacientes que aportan datos al estudio y pueden confundir a la capacidad de los investigadores de interpretar la señal de un efecto del tratamiento en estudio. *(Modificado de Keirse MJ, Hanssens M. Control of error in randomized clinical trials.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol *2000;92:67-74.)*

Cuadro 1-1 Requisitos para controlar y estudiar los tratamientos

Deben ser distinguibles entre sí.
Deben ser médicamente justificables.
Debe haber una base ética para usar cualquiera de ellos.
El uso de los tratamientos debe ser compatible con las necesidades de asistencia sanitaria de los pacientes del estudio.
Ambos tratamientos deben ser aceptables para los pacientes del estudio y para los médicos que administren el tratamiento.
Debe existir una duda razonable sobre la eficacia del tratamiento en estudio.
Debe haber motivos para creer que los beneficios serán mayores que los riesgos del tratamiento.
El método de administración del tratamiento debe ser compatible con las necesidades de diseño del estudio (p. ej., el método de administración debe ser el mismo para todos los tratamientos en un estudio doble ciego) y deberían ser tan parecidos a la práctica clínica real como sea posible.

Tomado de Meinert C. *Clinical trials: design, conduct, and analysis.* New York, 1986, Oxford University Press, p 469.

v. capítulos 9 y 10). Esta definición tampoco exige que el grupo control se extraiga simultáneamente de participantes distintos de los utilizados en el grupo de tratamiento y que sean asignados aleatoriamente. También es posible utilizar controles simultáneos no aleatorizados y controles históricos, diseños cruzados y estudios con retirada aleatorizada, en los que cada paciente sirve como miembro de los dos grupos, de tratamiento y de control, o asignaciones en grupo en las que un grupo de participantes o un centro de tratamiento se asigna como bloque al tratamiento en estudio o al grupo control (Braunwald, v. fig. 6-3).

En un sentido amplio, existen dos tipos de estudios controlados: los que utilizan un *diseño con un tamaño de la muestra fijo,* en el que el investigador especifica el tamaño de muestra necesario antes de que comience el reclutamiento del paciente, y el *diseño secuencial abierto* o *cerrado,* en el que se incluyen pares secuenciales de casos (uno de estudio y otro de control) solo si la diferencia acumulada entre el tratamiento en estudio y el de control de los pares de pacientes precedentes se mantiene dentro de los límites especificados previamente.[27] El diseño secuencial del estudio es habitualmente menos eficiente que el que utiliza un tamaño fijo de la muestra y es práctico solo cuando el resultado de interés puede determinarse poco después de la inclusión. Además, los estudios que utilizan un diseño fijo pueden organizarse de tal forma que la aleatorización o el seguimiento continúan hasta que se alcanza el número de episodios objetivo requerido. Este diseño de estudio «dirigido por episodios» garantiza que un número inadecuado de episodios no impedirá la interpretación del estudio.

Los *estudios de casos y controles,* que implican una comparación de personas que tienen una enfermedad o un resultado de interés *(casos)* con un grupo idóneo de sujetos que no tienen la enfermedad o resultado *(controles equiparables),* son una parte esencial de la investigación epidemiológica, aunque no se trata de estudios clínicos en sentido estricto y, por tanto, no se comentarán en este capítulo.[28]

ESTUDIOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS

El RCT es el patrón frente al que se comparan todos los demás diseños, por varios motivos.[8] Además de la ventaja de incorporar un grupo control, este tipo de estudio se centra en el proceso de aleatorización, actuando en tres influencias importantes:

1. Reduce la probabilidad de sesgo en la selección de pacientes, que podría ser consciente o inconsciente en el momento de la asignación del tratamiento.
2. Mejora la probabilidad de que las diferencias entre los grupos se deban al azar, de manera que se comparen grupos de sujetos que sean comparables, especialmente si el tamaño de la muestra es suficientemente grande.
3. Valida el uso de pruebas estadísticas habituales, como la prueba de la χ^2 para la comparación de proporciones y la prueba de la *t* de Student para la comparación de medias.[16]

La aleatorización puede ser fija a lo largo del estudio, o puede ser adaptativa, basada en la distribución de las asignaciones previas de aleatorización, la frecuencia de las características basales o los resultados observados (Braunwald, v. fig. 6-2).[29,30] Los esquemas de aleatorización fija son más frecuentes y se definen con más detalle indicando la proporción de asignación (asignación uniforme o no uniforme a los grupos de estudio), los niveles de estratificación y el tamaño del bloque (es decir, restringiendo la aleatorización de los pacientes para garantizar un número equilibrado de asignaciones entre los grupos del estudio, en especial si en el estudio se aplica la estratificación de pacientes). Los aspectos éticos relacionados con la aleatorización han sido objeto de un amplio debate en las publicaciones relacionadas con los estudios clínicos.[31]

Los médicos participan habitualmente en un RCT cuando no están suficientemente seguros de las posibles ventajas del tratamiento en estudio y pueden transmitir tal incertidumbre de una forma fiable a los participantes en la investigación, quienes deben proporcionar su consentimiento informado.[31] Es importante que los médicos se den cuenta de que, en ausencia de una obtención rigurosa de los datos, muchas decisiones terapéuticas que parecían redundar en el mejor interés del paciente puedan ser ineficaces, o incluso nocivas. Los RCT son necesarios para identificar las estrategias terapéuticas apropiadas desde una perspectiva social.

Cuando se incluye a los pacientes en el estudio y se acumulan datos que tienden a favorecer a un grupo del estudio respecto al otro y el grado de incertidumbre sobre la probabilidad de beneficio o daño se actualiza constantemente surge un dilema filosófico de difícil solución. Como los médicos pueden sentirse incómodos al incluir a un paciente que puede haber sido aleatorizado a un tratamiento cuando los datos acumulados indican que podría ser inferior, aunque aún no se haya demostrado estadísticamente que así sea con un valor de significación convencional, los datos de resultados procedentes del estudio no se desvelan a los investigadores durante la etapa de reclutamiento de pacientes. La responsabilidad de salvaguardar el bienestar de los pacientes incluidos en el estudio se basa en un equipo de vigilancia externo que se conoce como *comité de vigilancia de los datos de seguridad* (CVDS).[32] Varios ejemplos prominentes de terminación prematura de un RCT de gran tamaño debido a la aparición de evidencias convincentes sobre el beneficio o riesgo de uno de los tratamientos en investigación nos confirman que el CVDS se ha convertido en un elemento fundamental de la investigación mediante estudios clínicos.[33]

Cuando tanto el paciente como el investigador son conocedores de la asignación del tratamiento se dice que el estudio es *no enmascarado.* Los estudios de este tipo pueden adolecer de sesgos, en particular durante el proceso de obtención de datos y de evaluación de los pacientes, si se utilizan mediciones subjetivas como la presencia o ausencia de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Como el enmascaramiento de uno o más grupos de tratamiento en un RCT puede representar un problema, los investigadores pueden utilizar un diseño prospectivo, aleatorizado y abierto con criterios de valoración enmascarado (lo que se conoce como estudios PROBE).[34] Para intentar reducir el sesgo se pueden introducir grados progresivamente más estrictos de enmascaramiento. En los estudios simple ciego el paciente no conoce cuál es su tratamiento, pero se permite que el investigador lo sepa, mientras que en los llamados *doble ciego* la asignación del tratamiento está enmascarada tanto para el paciente como para el investigador. En los estudios triple ciego el enmascaramiento de la asignación del tratamiento real afecta, además, al CVDS y solo se proporcionan datos del «grupo A» y del «grupo B».

La especialidad de cardiología está repleta de ejemplos de RCT. La necesidad reciente de que la mayoría de los estudios clínicos relacionados con los EE. UU. se incorporen a un registro gestionado por los National Institutes of Health (NIH), ClinicalTrials.gov, ha permitido a los investigadores evaluar la cartera de estudios existentes en relación con cada especialidad, entre las que se incluye la medicina cardiovascular. En una revisión de más de 96.000 estudios registrados se determinó que el 58% de ellos incluía a menos de 100 voluntarios y el 96% tenía menos de 1.000 participantes. Los estudios cardiovasculares son mayores que la media de los demás estudios, y cuentan más a menudo con un CVDS, pero, igual que sucede en todas las demás especialidades, los huecos más importantes detectados en los datos están relacionados con la necesidad de un proceso de información en la toma de decisiones.[35] Un área particularmente rica en este contexto es el estudio de tratamientos para el IM con elevación del segmento ST (v. capítulo 10), en el que se han realizado varios tipos de RCT. Por el contrario, se han completado muy pocos estudios en otros campos, como las enfermedades valvulares y las cardiopatías congénitas.

Se ha puesto en marcha una iniciativa para crear una ontología que describa la investigación clínica,[36] pero hasta que se completen

estos trabajos es útil clasificar, en términos generales, esos estudios en *miniestudios* y *megaestudios.* A su vez, los primeros se pueden dividir en los que tienen un tamaño de la muestra limitado y se centran casi exclusivamente en los datos fisicoquímicos, y aquellos cuyo tamaño de muestra es de un orden de magnitud mayor y abarca varios objetivos, no solo fisicoquímicos sino también clínicos, como la mortalidad. Ante las limitaciones prácticas del tamaño de muestra tan grande necesario cuando se utiliza la muerte como criterio de valoración principal, y dado que los demás resultados son importantes tanto para los pacientes y sus familias como para los sistemas sanitarios, en los estudios sobre nuevos tratamientos cardiovasculares se ha demostrado cierto interés por utilizar criterios de valoración compuestos, como la suma de muerte, el IM recurrente no mortal y el accidente cerebrovascular como criterio de valoración principal.[24,37] Como la mayoría de los tratamientos tienen un efecto pequeño (de un 10 a un 20%), es importante ser claro al justificar la elección de los criterios de valoración. En algunos casos, como en el tratamiento de la angina y la hipertensión arterial, es esencial utilizar criterios de valoración distintos de la muerte. Por el contrario, en el tratamiento agudo del IM con elevación del segmento ST es necesario comprender el efecto del tamaño en la mortalidad.

ESTUDIOS DE CONTROL CONCURRENTES NO ALEATORIZADOS

Los estudios en los que el investigador selecciona a los pacientes que van a ser asignados a los grupos de control y de tratamiento son *estudios de control concurrentes no aleatorizados.* Este diseño más sencillo ofrece ciertas ventajas, como no dejar al médico la posibilidad de elegir la asignación al tratamiento en cada paciente y que los pacientes no tienen que aceptar el concepto de aleatorización. Además, este tipo de diseño lleva implícita la suposición de que el investigador pueda hacer coincidir adecuadamente a los sujetos de los grupos en estudio y control en todas las características basales. Es una tarea difícil y puede crear un sesgo de selección que puede dar lugar a conclusiones que difieran tanto en dirección como en magnitud de los obtenidos en un RCT (Braunwald, v. fig. 6-3).

Los análisis observacionales pueden contener muchas de las características estructurales de los estudios aleatorizados, excepto que el tratamiento no es aleatorizado. En esos estudios deberían utilizarse los datos obtenidos prospectivamente, con definiciones uniformes gestionadas por un grupo multidisciplinar de investigadores que incluya médicos, bioestadísticos y analistas de datos. Los resultados deben recogerse de forma rigurosa y no sesgada, igual que en un estudio aleatorizado.

CONTROLES HISTÓRICOS

En los estudios clínicos que utilizan controles históricos se compara la intervención en estudio con los datos obtenidos anteriormente en un *grupo de control no aleatorizado concurrente* (Braunwald, v. fig. 6-3). Las posibles fuentes de los controles históricos son la literatura médica publicada con anterioridad y los bancos de datos de poblaciones clínicas no publicados. El uso de controles históricos permite a los médicos ofrecer tratamientos que podrían tener efectos beneficiosos en todos los participantes, con lo que se reduce el tamaño de la muestra para el estudio. Por desgracia, es muy difícil comprender el sesgo causado durante la selección de la población de control, y es muy difícil que los controles históricos reflejen los criterios diagnósticos contemporáneos y los regímenes de tratamiento concurrentes de la enfermedad en estudio, lo que aumenta aún más la incertidumbre. Por lo tanto, aunque los controles históricos son muy atractivos, deberían usarse para la evaluación definitiva de un tratamiento solo cuando el estudio aleatorizado no sea viable y no se disponga de un control no aleatorizado concurrente.

Debe destacarse que los datos de un registro introducidos prospectivamente pueden ser más representativos de la práctica clínica real que los grupos control en un RCT. Los informes de este tipo de registros son útiles para identificar las lagunas de los datos traducidos a la práctica habitual en relación con los tratamientos que han demostrado ser eficaces en los estudios clínicos.[38] Por lo tanto, parece adecuado utilizar los RCT para definir la efectividad de un tratamiento y después llenar los huecos mediante estudios observacionales de desarrollo minucioso, dando preferencia al empleo de registros exhaustivos sobre la práctica clínica.

DISEÑO CRUZADO

El diseño cruzado da lugar a un tipo de RCT en el que cada participante sirve como su propio control (Braunwald, v. fig. 6-3).[39] En el diseño cruzado simple de dos períodos se asigna a cada sujeto al grupo de prueba o al grupo control en el primer período, y al grupo alternativo en el segundo período. El atractivo de este diseño reside en su capacidad de utilizar al mismo sujeto para los dos tratamientos, de prueba y control, con lo que se reduce la influencia de la variabilidad interindividual y el tamaño de la muestra puede ser menor. No obstante, el diseño cruzado tiene algunas limitaciones importantes, por ejemplo, se supone que los efectos del tratamiento asignado durante el primer período no tienen efecto residual en el tratamiento asignado durante el segundo período y que la situación del paciente se mantiene estable durante ambos períodos. La validez de esas suposiciones a menudo es difícil de verificar, tanto clínica como estadísticamente (p. ej., estudiando la interacción entre el período y la intervención), lo que ha llevado a algunos expertos a no recomendar el uso de los diseños cruzados, aunque un posible uso sería la evaluación preliminar de nuevos fármacos antianginosos para pacientes con angina de esfuerzo crónica estable.[40]

ESTUDIOS CON RETIRADA ALEATORIZADA

En los estudios con retirada aleatorizada los pacientes que tienen una enfermedad cardiovascular crónica dejan de tomar un tratamiento o reducen la posología, con el objetivo de evaluar la respuesta a la suspensión del tratamiento o reducción de su intensidad. Una limitación importante es que solo los pacientes que hayan tolerado la intervención en estudio durante un período de tiempo son candidatos para ser incluidos, ya que los que tienen efectos secundarios discapacitantes deberían abandonar la intervención en estudio y, por tanto, no estarán disponibles para estudiar la retirada. Este sesgo de selección puede sobreestimar el beneficio e infraestimar los efectos secundarios asociados a la intervención en estudio, a pesar de lo cual este diseño tiene sus ventajas si el objetivo es comprender la duración del efecto beneficioso de un tratamiento o valorar una señal de eficacia sin intentar calcular la magnitud del efecto en un paciente que acaba de comenzar un tratamiento.

Además, las variaciones en la evolución natural de la enfermedad pueden influir en la respuesta a la retirada del tratamiento. Por ejemplo, si una intervención terapéutica es beneficiosa poco después del inicio de la enfermedad, pero pierde su beneficio con el tiempo, su retirada en etapas avanzadas podría no deteriorar el estado del paciente. Si se concluye que una intervención no fue útil porque su retirada durante la fase crónica del tratamiento no empeoró el estado del paciente, no se aporta mucha información sobre el posible beneficio del tratamiento en la fase aguda o subaguda de la enfermedad. Por tanto, los estudios con retirada aleatorizada pueden aportar información clínicamente útil pero deberían realizarse con objetivos específicos y con los mismos estándares que se aplican a los estudios controlados de tratamiento prospectivo, incluidas la aleatorización y el enmascaramiento, si es posible.

Un estudio con retirada aleatorizada en cardiología, el estudio Randomized Assessment of Digoxin on Inhibitors of the Angiotensin-Convertign Enzyme (RADIANCE) ilustra muchas de las características que acabamos de comentar. Aunque los médicos han utilizado digital durante más de 200 años, sus beneficios en el tratamiento de la ICC crónica, en particular en pacientes con ritmo sinusal normal, siguen siendo motivos de controversia. Para evaluar las consecuencias de la retirada de la digoxina de pacientes clínicamente estables con una ICC de clase funcional II-III de la New York Heart Association que estén recibiendo inhibidores de la enzima conversora de angiotensina, los investigadores asignaron al azar 178 pacientes en un diseño doble ciego para continuar recibiendo digoxina o cambiar al placebo equivalente.[41] En total, la insuficiencia cardíaca empeoró hasta requerir la retirada del estudio en 23 pacientes que habían cambiado a placebo, pero solo en cuatro que continuaron recibiendo digoxina ($P < 0{,}001$). Los resultados del estudio RADIANCE parecen indicar que la retirada de la digoxina en pacientes con ICC leve o moderada como consecuencia de una disfunción sistólica se asocia a consecuencias negativas pero no aportan información sobre un posible efecto en la mortalidad de la digoxina cuando se *añade* al régimen de diuréticos e inhibidores de la enzima conversora de angiotensina.[42] Un estudio clásico en relación con los RCT, el estudio Digitalis Investigation Group (DIG), demostró que el tratamiento con digoxina no se asoció a un beneficio de mortalidad pero sí proporcionaba una mejoría sintomática porque reducía la necesidad de hospitalización para la ICC descompensada.[43]

DISEÑO FACTORIAL

Cuando se analizan dos o más tratamientos en un estudio clínico, los investigadores utilizan habitualmente un *diseño factorial* en el que se comparan varios tratamientos con los controles mediante la aleatorización independiente dentro del mismo estudio (Braunwald, v. fig. 6-3).

Los estudios de diseño factorial se interpretan más fácilmente cuando no existen interacciones entre los diversos tratamientos en estudio, como sucede a menudo cuando los fármacos tienen mecanismos de acción no relacionados. Si no existen interacciones, las comparaciones entre varios fármacos pueden realizarse eficientemente en un solo estudio de gran tamaño que será menor que la suma de dos estudios clínicos independientes. Cuando se detectan interacciones, cada intervención debe evaluarse individualmente frente a un control y luego entre las intervenciones en las que existan interacciones.[44]

El estudio de diseño factorial ocupa un lugar importante en cardiología, en la cual se administran habitualmente varios tratamientos al mismo paciente para afecciones importantes como el IM, la insuficiencia cardíaca y la prevención secundaria de la ateroesclerosis. Por tanto, en términos prácticos, el diseño factorial es más un reflejo de la práctica clínica actual que los estudios en los que solo hay una intervención aleatorizada. Los médicos tienen que saber qué parte del incremento escalonado del resultado se debe a la administración de un fármaco más al paciente y si existen interacciones. No obstante, descartar la posibilidad de una interacción farmacológica sea probablemente una tarea insuperable, debido a la imprecisión con la que se calculan los efectos de la interacción (es decir, con intervalos de confianza amplios), la escasa potencia de las pruebas de significación estadística de las interacciones entre las intervenciones en estudio y el inmenso número de fármacos no relacionados con el protocolo que un paciente puede recibir.[45]

ESTUDIOS SOBRE LA EQUIVALENCIA DE TRATAMIENTOS

Los avances introducidos en el tratamiento cardiovascular han mejorado de forma espectacular el tratamiento de varias enfermedades, de manera que pueden incluirse varios tratamientos de eficacia demostrada en el mismo régimen. No obstante, también sería deseable desarrollar nuevos tratamientos que fueran igualmente eficaces, pero que ofrecieran una ventaja importante, como menos efectos secundarios, mejor o un coste menor.[8,39] El análisis de estos tratamientos nuevos en estudios controlados con placebo supone problemas de base ética, ya que se negaría el tratamiento a la mitad de los pacientes cuando existe un tratamiento aceptado de eficacia demostrada. Por tanto, se ha modificado el diseño del estudio clínico para que se demuestre la equivalencia terapéutica de dos tratamientos y no la superioridad de uno de ellos.

No es posible demostrar que dos tratamientos activos sean totalmente equivalentes sin un estudio de una muestra de tamaño infinito. Por el contrario, los investigadores recurren a un valor (δ) y consideran que el tratamiento en estudio es equivalente al tratamiento de referencia si la diferencia verdadera de los efectos del tratamiento es menor que δ con un grado elevado de confianza (fig. 1-6, *A*).[46]

La nomenclatura relacionada con los estudios de equivalencia entre dos tratamientos puede ser confusa. En un estudio de equivalencia clásico, si la diferencia entre los intervalos de confianza (IC) del cálculo de los efectos de los dos tratamientos es mayor que el margen de equivalencia (δ) en cualquier dirección, entonces se dice que la equivalencia *no* existe. En la mayoría de los estudios clínicos de tratamientos nuevos, el objetivo es establecer que el tratamiento nuevo no es peor que el tratamiento de referencia (control activo) en más que el valor δ. Las comparaciones unilaterales de este tipo se conocen como *pruebas de no inferioridad.* El tratamiento nuevo puede satisfacer la definición de *no inferioridad* pero, dependiendo de los resultados, puede ser realmente superior en comparación con el tratamiento de referencia.[34]

A menudo es un problema especificar el margen adecuado, o δ. Los médicos prefieren establecer un valor δ a partir de la percepción clínica de una diferencia mínimamente importante que, en su opinión, afecta a sus pacientes. Las autoridades sanitarias, que están obligadas por un mandato legal a «demostrar que los fármacos funcionan», evalúan el efecto de un tratamiento de referencia basado en estudios anteriores en los que se comparó con placebo. En lugar de especificar la estimación puntual de todo el efecto del tratamiento de referencia con respecto al placebo, un abordaje más conservador consiste en seleccionar el límite inferior del IC de la superioridad del tratamiento de referencia con respecto al placebo para establecer el margen de no inferioridad.[46,47]

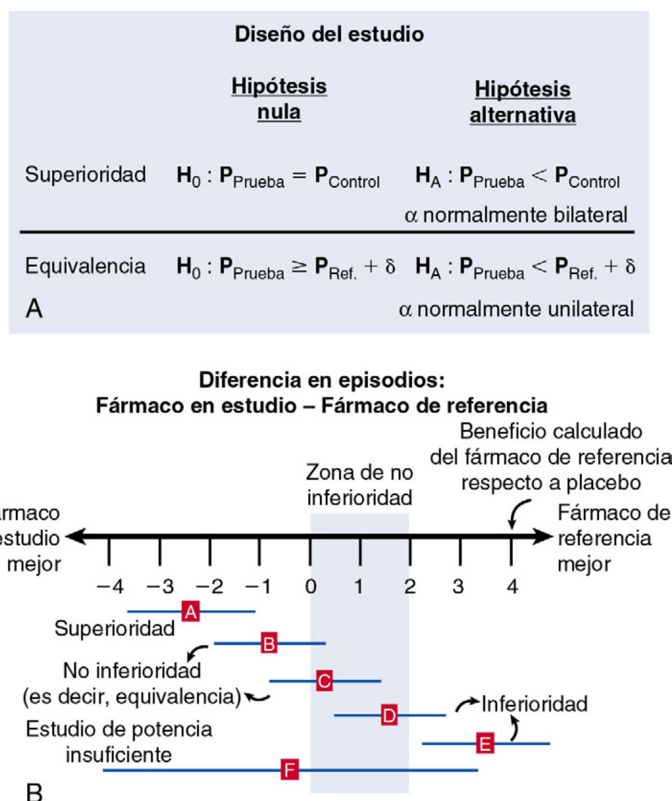


FIGURA 1-6 **A.** Diseño estadístico de los estudios de superioridad y equivalencia. En ambos casos, los investigadores proponen una hipótesis nula *(H_0)* y el objetivo del estudio es rechazar H_0 a favor de la hipótesis alternativa *(H_A)*. Para determinar si se puede rechazar la hipótesis nula se especifican los errores tipo I (α) y tipo II (β) antes de comenzar el estudio. En los estudios de superioridad α suele ser bilateral, mientras que normalmente es unilateral en los estudios de equivalencia. La cantidad (1 − χ) se conoce como *potencia del estudio* (no presentada). **B.** Ejemplo de diseño e interpretación de los estudios de no inferioridad. La zona de inferioridad se especifica previamente en función de estudios anteriores que comparan el fármaco de referencia con placebo. Se muestran ejemplos hipotéticos *A* a *F,* algunos de los cuales satisfacen la definición de no inferioridad. *Ref.,* tratamiento de referencia. *(**B,** modificado de Antman EM: Clinical trials in cardiovascular medicine.* Circulation *2001;103[21]:E101-E104.)*

En la figura 1-6, *B* se incluye un ejemplo del diseño de los estudios de no inferioridad y de la interpretación de seis resultados de estudios hipotéticos. La diferencia del número de episodios entre el fármaco en estudio y el fármaco de referencia se dibuja en el eje horizontal. Según los estudios frente al placebo, el fármaco de referencia aporta un beneficio respecto al placebo en la posición +4, pero el límite inferior de su superioridad respecto al placebo se localiza en la posición +2. Por lo tanto, el margen de no inferioridad se sitúa en +2. Se muestran seis estudios hipotéticos (A a F), y se enseña el cálculo puntual de la diferencia entre el fármaco en estudio y el fármaco de referencia con los recuadros y la amplitud del IC al 95% de la diferencia por las líneas horizontales azules.

Los resultados del estudio A entran totalmente en el lado izquierdo del cero (es decir, el límite superior no entra en la zona de no inferioridad). Por lo tanto, es posible declarar que el fármaco en estudio es superior al fármaco de referencia. En los estudios B y C, el límite superior entra dentro de la zona de no inferioridad y en términos coloquiales, el fármaco en estudio se declara «equivalente» al fármaco de referencia. Obsérvese que en los estudios D y E no se satisface el requisito de no inferioridad, es decir, el límite de superioridad es mayor que el margen del estudio D y todo su IC es mayor que el margen del estudio E, y se dice que el fármaco en estudio es inferior al fármaco de referencia.

Es importante especificar previamente el margen de no inferioridad, antes de comenzar el estudio. Si el valor se especifica después de conocer los resultados, se podría criticar el estudio por un posible sesgo subjetivo. Por ejemplo, si se conocieran los resultados del estudio D y se

estableciera un margen de no inferioridad en +3, y no en +2, el fármaco en estudio satisfaría la definición de no inferioridad, pero este proceder sería muy sospechoso. También es importante hacer que el tamaño de la muestra sea suficiente para extraer conclusiones significativas. Por ejemplo, aunque la estimación puntual del estudio F sea a favor del fármaco en estudio, los amplios IC se deben al pequeño tamaño de la muestra. El estudio F no permite a los investigadores afirmar la superioridad del fármaco en estudio en comparación con el fármaco de referencia y no sería adecuado decir que es «equivalente» al fármaco de referencia, simplemente porque no se podría demostrar la superioridad (obsérvese que el límite superior del estudio F excede con claridad el margen de no inferioridad).

Los investigadores pueden especificar previamente que un estudio se ha diseñado para analizar la superioridad y la no inferioridad simultáneamente.[46] En un estudio configurado solo como un estudio de no inferioridad, se trata de un diseño aceptable para probar la superioridad al finalizar el estudio. Sin embargo, y debido al sesgo subjetivo mencionado anteriormente no puede decirse lo contrario: los estudios configurados para superioridad no pueden utilizarse después para probar la no inferioridad, salvo que el margen se haya especificado con anterioridad.[46]

Un aspecto común importante entre los estudios de superioridad y no inferioridad es que los expertos clínicos involucrados en el diseño del estudio deberían valorar conscientemente la diferencia del resultado clínico considerada mínimamente importante. El conocimiento de la diferencia entre los resultados obtenidos con dos tratamientos sienta la base de la perspectiva adecuada para interpretar los datos estadísticos de una prueba. En esencia, la diferencia entre «estadísticamente significativo» y «clínicamente importante» está determinada por la idea común de una diferencia que daría lugar a cambios en la práctica clínica.[47]

Los estudios de no inferioridad, una adición más reciente del repertorio de RCT, son propensos a crear controversia, especialmente cuando no hay acuerdo sobre el margen de no inferioridad (es decir, el porcentaje de beneficio que proporciona el tratamiento de referencia respecto al placebo que conservaría el tratamiento nuevo y se consideraría clínicamente equivalente).[46] La publicación de los estudios de no inferioridad en la literatura médica es a menudo deficiente y no puede justificar de forma adecuada el margen de no inferioridad o el tamaño de la muestra. De forma parecida a la de la publicación de un estudio de superioridad, el grupo Consolidated Standards of Reporting Studies (CONSORT) ha publicado recomendaciones para crear listas de comprobación y presentaciones visuales de los resultados de los estudios de no inferioridad.[48]

Evidentemente, una de las suposiciones más frágiles en un estudio de no inferioridad es la suposición de la *constancia,* en la que se supone que los estudios que establecieron el beneficio del patrón de tratamiento respecto al placebo alcanzarían los mismos resultados si el estudio controlado con placebo fuera a realizarse en la época del estudio de no inferioridad. En esencia, la inferencia estadística se basa en un control histórico, teniendo en cuenta todos los aspectos que hemos comentado anteriormente.

SELECCIÓN DE LOS CRITERIOS DE VALORACIÓN

Una decisión fundamental que hay que tomar cuando se diseñe un estudio clínico es la selección de la medición del resultado. En los estudios que comparan dos tratamientos en medicina cardiovascular, la medición del resultado o del criterio de valoración del estudio es habitualmente un episodio clínico. Las características de la medición ideal del resultado principal son: que sea fácil de diagnosticar, que no implique errores de medición, que sea observable con independencia de la asignación del tratamiento y que sea clínicamente relevante; y se seleccionará antes de comenzar a recoger los datos del estudio.[39]

La mejoría de los tratamientos cardiovasculares nos ha llevado, gratamente, a reducir las tasas de mortalidad y, por tanto, a una tasa de episodios más baja en el grupo control de los estudios clínicos, con el incremento escalonado consecuente del tamaño de la muestra necesario. El deseo de evaluar nuevos abordajes de tratamiento ante el aumento de costes que implica realizar estudios clínicos de gran tamaño ha dado paso a dos abordajes principales para seleccionar los criterios de valoración. El primero consiste en usar un criterio de valoración compuesto que combine la mortalidad con uno o más resultados negativos no mortales, como el IM, el accidente cerebrovascular, la isquemia recurrente o la hospitalización por insuficiencia cardíaca. Los estudios con una agrupación lógica de los criterios de valoración compuestos que se pudieran afectar por los tratamientos en estudio son clínicamente valiosos y se han usado para lograr avances en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y de los síndromes coronarios agudos.[49] No obstante, la interpretación de los criterios de valoración compuestos es más problemática cuando los elementos de un criterio de valoración compuesto van en direcciones opuestas en respuesta al tratamiento (p. ej., descenso de la mortalidad pero aumento del IM no mortal). Hasta la fecha, no hay acuerdo sobre el esquema de ponderación adecuado aplicable a los criterios de valoración compuestos.[49]

El otro abordaje consiste en utilizar un biomarcador o un posible criterio de valoración sustituto para reemplazar los resultados clínicos. Un criterio de valoración sustituto válido no solo debe predecir el resultado clínico, también debe poner de manifiesto que la modificación del criterio de valoración sustituto captura el efecto de un tratamiento en los resultados clínicos, porque el sustituto se encuentra también en la vía etiológica del proceso patológico.[49] Pocos biomarcadores han cumplido el umbral alto de clasificación como sustituto válido, pero los biomarcadores siguen siendo muy valiosos para desarrollar tratamientos y conceptos terapéuticos. En la figura 1-7 se muestran esquemáticamente algunos ejemplos de criterios de valoración sustitutos aceptables y fracasados (Braunwald, v. fig. 6-5). Tanto si un criterio de valoración sustituto es útil para determinar si el tratamiento es eficaz como si no, no puede utilizarse un solo criterio para desarrollar un perfil equilibrado de riesgos y beneficios, en particular en comparaciones con tratamientos alternativos. Este elemento fundamental, cada vez más admitido como tal, del desarrollo y la evaluación de nuevos tratamientos requiere determinar resultados clínicos en la población relevante en un período de tiempo relevante.[50]

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y LÍMITES SECUENCIALES DE INTERRUPCIÓN DEL RECLUTAMIENTO

El cálculo del tamaño de la muestra para los estudios implica responder a una pregunta científica en forma de hipótesis nula (H_0) e hipótesis alternativa (H_A).[13,39] Por ejemplo, en caso de variables dicotómicas (p. ej., una medición de resultados principal, como la mortalidad), la hipótesis nula afirma que la proporción de pacientes que mueren en el grupo de prueba (P_{Prueba}) es igual a la del grupo control ($P_{Control}$; v. fig. 1-6, *A*), de manera que para

$$H_0: P_{Prueba} - P_{Control} = 0$$

La hipótesis alternativa es que

$$H_A: P_{Prueba} - P_{Control} \neq 0$$

TASAS DE ERROR FALSO POSITIVO Y FALSO NEGATIVO Y POTENCIA DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

Para determinar si la hipótesis nula puede rechazarse antes de iniciar el estudio, se especifican los errores tipo I (α) y tipo II (β), a veces denominados *tasa de falsos positivos* y *tasa de falsos negativos* (v. fig. 1-6, *A*). El valor convencional α del 5% indica que el investigador está dispuesto a aceptar una probabilidad del 5% de que la diferencia observada sea tan grande como esté previsto por el azar al calcular el tamaño de la muestra, lo que haría rechazar la hipótesis nula cuando, en realidad, era la correcta (v. fig. 1-5).[13,39] El valor β refleja la probabilidad de que una diferencia especificada pudiera pasarse por alto o no encontrar que sea estadísticamente significativa porque el número de episodios que se produzcan en el estudio sea insuficiente en el momento del análisis. La diferencia $(1 - \beta)$ se conoce como *potencia del estudio* y cuantifica la capacidad de un estudio de encontrar diferencias verdaderas de una magnitud dada entre los grupos (v. fig. 1-5). Las relaciones entre las tasas calculadas de episodios, la concentración α especificada previamente y la potencia deseada del estudio determinan el número de pacientes que deben aleatorizarse para detectar la diferencia esperada en los resultados de acuerdo con las fórmulas estándar.[13,39] Los conceptos aplicados a las variables de respuesta que no son dicotómicas, sino que se miden en una escala continua (p. ej., presión arterial) o se representan como tiempo hasta el fracaso (p. ej., curvas de supervivencia de Kaplan-Meier) son parecidos.[51,52]

También disponemos de métodos estadísticos para vigilar un estudio durante la etapa de reclutamiento de pacientes en determinados intervalos especificados con anterioridad para determinar si las evidencias

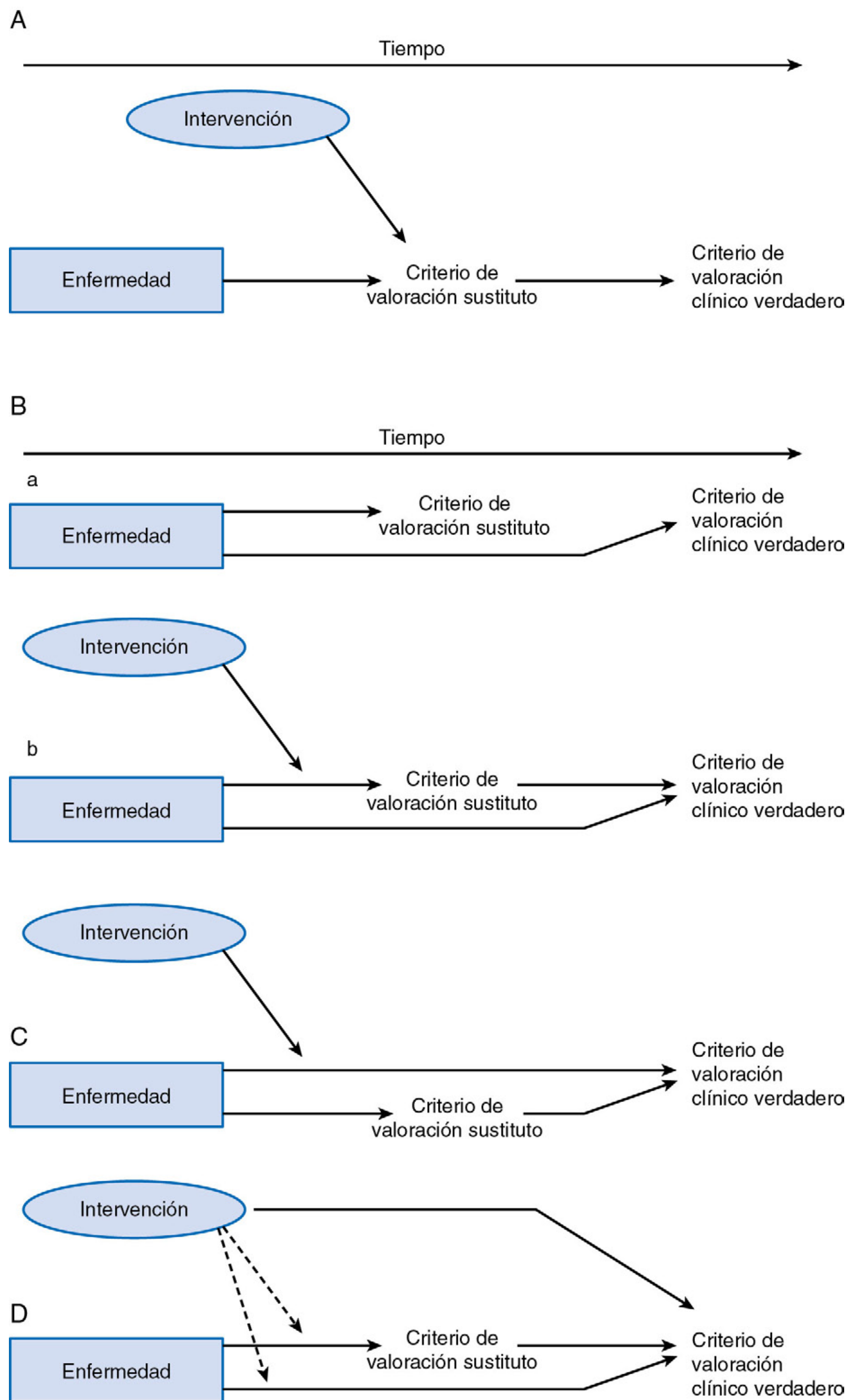


FIGURA 1-7 **A** y **B.** Situación que proporciona la posibilidad máxima de que un criterio de valoración sustituto sea válido *(a)*. Razones para que los criterios de valoración sustitutos sean insuficientes *(b)*. El criterio sustituto no se encuentra en la vía etiológica de la enfermedad **(A).** De las diversas vías etiológicas de la enfermedad, la intervención afecta solo a la vía mediada por el criterio sustituto **(B).** El criterio sustituto no se encuentra en la vía del efecto de la intervención o no es sensible a su efecto **(C).** La intervención tiene mecanismos de acción independientes del proceso patológico **(D).** Las *líneas de puntos* indican los mecanismos de acción que podrían existir. *(Modificado de Fleming TR, DeMets DL: Surrogate endpoints in clinical trials: are we being misled?* Ann Intern Med *1996;125:605-613.)*

acumuladas señalan con fuerza la ventaja de uno de los tratamientos del estudio.[53,54] Durante estas comprobaciones intermedias de los datos se comparan las diferencias entre los grupos de tratamiento, expresadas como el estadístico normal estandarizado (Z_i), frente a límites como los que se muestran en la figura 1-8. Si el estadístico Z_i cae fuera de los límites intermedios del intervalo *i*, el CVDS puede plantearse seriamente recomendar la terminación del estudio. Normalmente, los datos se organizan como *grupo en estudio:grupo de control*, por lo que si se cruzan los límites superiores indica la superioridad estadísticamente significativa del tratamiento en estudio respecto al control y si se cruzan los límites inferiores indica la superioridad del tratamiento control respecto al tratamiento en estudio. Dado el gasto considerable que suponen los estudios clínicos de gran tamaño, en algunos casos sería deseable interrumpir un estudio en el momento del análisis intermedio si los datos acumulados indican que la probabilidad de un resultado positivo es bastante baja si el estudio siguiera hasta su finalización. Para afrontar este tema se ha creado el *índice de utilidad*, que describe la probabilidad de un resultado positivo según los datos acumulados y permite a los investigadores interrumpir un estudio no productivo y concentrar los escasos recursos en estudios alternativos.[55]

Los miembros del CVDS deben contar con conocimientos clínicos y estadísticos considerables, ya que tienen que valorar e integrar cinco aspectos fundamentales: 1) la coherencia y oportunidad de los datos del estudio que se revisan en cada análisis intermedio; 2) la variación aleatoria de las tasas de episodios durante el estudio; 3) el tipo y la gravedad de la enfermedad en estudio; 4) la magnitud del beneficio frente a los riesgos del tratamiento que se está investigando, y 5) los datos nuevos obtenidos en otros estudios y por la experiencia clínica.[56,57] La decisión de interrumpir un RCT prematuramente por un beneficio terapéutico importante aparente a favor de uno de los grupos es compleja. Aunque los investigadores, los promotores que financian el estudio y los editores de revistas podrían verse atrapados por el acaloramiento y la publicidad que rodean el anuncio de la interrupción prematura de un estudio como consecuencia de un efecto favorable, hay que destacar que hay un precedente de unos efectos del tratamiento de gran magnitud y poco realistas, que se desmentirían en los RCT posteriores.[58,59] En una revisión sistemática de los RCT interrumpidos prematuramente por un efecto beneficioso, se indicaba que los investigadores no pueden aportar información relevante sobre el proceso de toma de decisiones y que las decisiones de interrumpir un RCT prematuramente tienden a proporcionar cálculos irreales sobre el beneficio real de un tratamiento cuando el número total de episodios observados es pequeño.[59] En el caso de tratamientos nuevos aún no aprobados, la interrupción prematura por un efecto beneficioso puede poner a las autoridades sanitarias en una posición incómoda al no disponer de datos de seguridad suficientes sobre los que basar su aprobación.[58]

Para reducir el riesgo de sobreestimar el efecto del tratamiento cuando se interrumpe un estudio prematuramente, se ha propuesto utilizar un valor umbral de *P* bajo (p. ej., $P < 0{,}001$), de manera que el estudio no se interrumpirá hasta que se haya observado un número importante de episodios del criterio de valoración, por ejemplo, al menos 200 o 300,

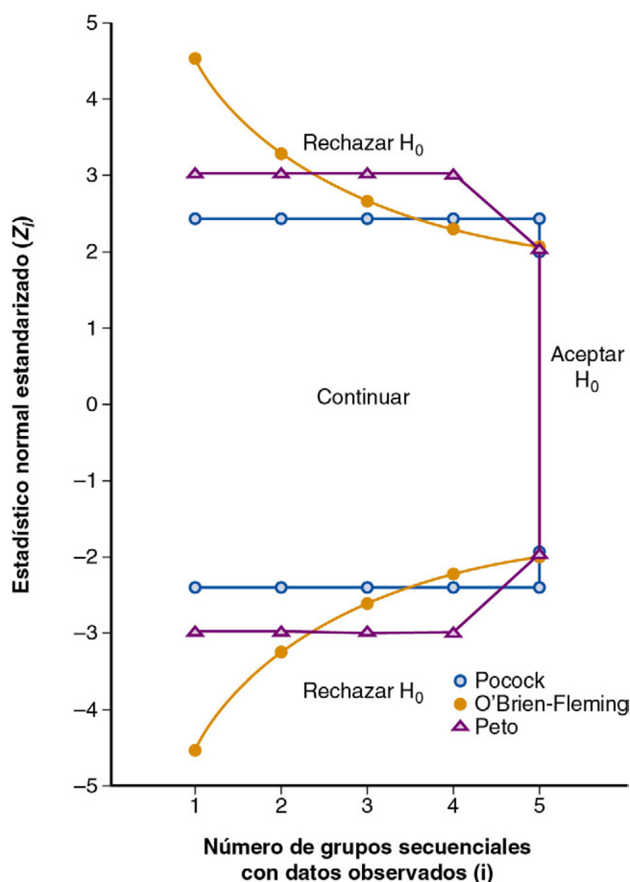


FIGURA 1-8 Límites de interrupción secuenciales utilizados en la monitorización de un estudio clínico. Se presentan tres límites de interrupción secuenciales para el estadístico normal estandarizado (Z_i) para hasta cinco grupos secuenciales (de pacientes incluidos en el estudio mediante el análisis del elemento *i*) con un valor de significación final bilateral de 0,05. H_0, hipótesis nula. *(Tomado de Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL.* Fundamentals of clinical trials, *4th ed. New York, 1998, Springer-Verlag.)*

y que la inclusión y seguimiento debería continuar durante otro período adicional para estar seguros de que la tendencia positiva continuará después de haber cruzado el umbral.[60]

Aunque pudiera parecer en ocasiones que hay un efecto extremo del tratamiento en un subgrupo en particular, debe interpretarse con cautela para estar seguros de que este efecto concuerda con una hipótesis anterior y que sigue siendo significativo después del ajuste por multiplicidad y de tener en cuenta las interacciones y el carácter intermedio del análisis (Braunwald, v. fig. 6-7). Los miembros del CVDS deben mantener el equilibrio entre el sentido común, las normas estadísticas formales de interrupción, las obligaciones éticas con los pacientes y la obligación de la comunidad clínica de garantizar que la disposición de los pacientes de consentir su participación en el estudio hará avanzar los conocimientos sobre la mejor estrategia terapéutica.

Una forma controvertida de abordar el diseño, la vigilancia y la interpretación de los estudios clínicos consiste en usar un método bayesiano. Comparado con el abordaje *clásico* o *frecuentista* descrito anteriormente, los métodos bayesianos utilizan formalmente informaciones previas, especificando que se trata de una distribución previa de probabilidades.[61] Por el contrario, en lugar de presentar los resultados del estudio en forma de valores de *P* e IC, los analistas bayesianos presentan gráficas de la distribución posterior del efecto del tratamiento. Los procedimientos de vigilancia intermedios, como los que se muestran en la figura 1-8 para el abordaje frecuentista, se reemplazan con los trazados de la distribución posterior. Al utilizar una probabilidad previa «escéptica», se puede desarrollar un abordaje conservador para las reglas de interrupción de acuerdo con los análisis bayesianos. En estos momentos, el abordaje frecuentista es el de referencia, aceptado por las autoridades sanitarias para aprobar nuevos tratamientos, debido a las dudas que plantean las fuentes de los datos y la incertidumbre sobre la distribución de la probabilidad previa, aunque la flexibilidad en estos aspectos está aumentando, en particular en el estudio de dispositivos. En el futuro, se podrá usar con mayor frecuencia un abordaje bayesiano en el diseño y análisis de los RCT.

Cómo leer e interpretar un estudio clínico

Para interpretar correctamente una publicación de un estudio clínico y aplicar lo que se ha aprendido en la práctica, los médicos deben tener conocimientos prácticos de los términos estadísticos y epidemiológicos utilizados para describir los resultados. Al revisar los conceptos que se representan en la figura 1-4, hacer tres grupos principales de preguntas, como las que se muestran en el cuadro 1-2, adaptadas del Grupo McMaster, y resumir los resultados del estudio según el ejemplo de la figura 1-9, los médicos estarán preparados para integrar sus propias prácticas con la información contenida en los artículos que describen estudios clínicos de tratamientos cardiovasculares.

El médico debe determinar primero que el estudio tenía un tamaño suficiente para aportar resultados válidos y debe extraer los datos esenciales e introducirlos en una tabla 2 × 2. En la figura 1-9 se muestra un ejemplo de 10.000 pacientes que cumplen los criterios de inclusión en un estudio clínico y que serían aleatorizados con una proporción de asignación de 1:1, de manera que 5.000 pacientes recibirían el tratamiento A y 5.000 el tratamiento B. Como solo se presentaron 600 episodios de resultados principales en el grupo A (tasa de episodio del 12%) y 750 en el grupo B (tasa de episodios del 15%), parecería que el tratamiento A es más eficaz que el tratamiento B. Esta diferencia, ¿es estadísticamente significativa? ¿Y clínicamente significativa? Cuando los datos se organizan en una tabla 2 × 2 (v. fig. 1-9) se puede aplicar una prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher, que se realizan con facilidad de acuerdo a las fórmulas estándar.[16]

Aunque los investigadores del estudio habrán analizado los resultados utilizando alguno de los métodos que se presentan en la figura 1-9, es útil disponer de una medición de la precisión de los resultados y una impresión del posible impacto de los resultados en la práctica clínica. Incluso un estudio clínico bien diseñado puede aportar solo un cálculo del efecto del tratamiento de la intervención en estudio, debido a la variación aleatoria en la muestra de sujetos estudiados que son seleccionados a partir de la población completa de pacientes que tienen la misma enfermedad. La imprecisión de la afirmación sobre el efecto del tratamiento puede calcularse e incorporarse en la presentación de los resultados del estudio al calcular los IC al 95% alrededor del efecto del tratamiento observado. Si en el estudio no se incluyen los IC al 95%,

Cuadro 1-2 Preguntas que deben hacerse al leer e interpretar los resultados de un estudio clínico

¿Son válidos los resultados del estudio?

Normas principales

1. ¿La asignación de los pacientes al tratamiento fue aleatorizada?
2. ¿Todos los pacientes que entraron en el estudio se contaron correctamente y se atribuyeron a un resultado al finalizar el estudio?
   - ¿Se terminó el seguimiento?
   - ¿Se analizó a los pacientes en los grupos a los que fueron aleatorizados?

Normas secundarias

1. ¿Estaban los pacientes, sus médicos y el personal del estudio «enmascarados» respecto al tratamiento?
2. ¿Los grupos eran parecidos al inicio del estudio?
3. Además de la intervención experimental, ¿los grupos fueron tratados por igual?

¿Cuáles fueron los resultados?

1. ¿Cuál fue el efecto del tratamiento?
2. ¿Cuál fue la precisión del efecto del tratamiento?

¿Me ayudarán los resultados a atender a mis pacientes?

1. ¿Cumple mi paciente los criterios de inclusión en el estudio? En caso positivo, ¿en qué medida los cumple?
2. ¿Encaja mi paciente en las características de un subgrupo del informe del estudio? Si así fuera, ¿son válidos los resultados del análisis de subgrupos del estudio?
3. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados clínicamente importantes?
4. ¿Los beneficios probables del tratamiento justifican los posibles daños y los costes?

Modificado de Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. The medical literature: users' guides to the medical literature: II. How to use an article about therapy or prevention: A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1993;270:2598-2601; y Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ: The medical literature: users' guides to the medical literature: II. How to use an article about therapy or prevention: B. What were the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994;271:59-63.

la revisión del valor de P puede ser útil para indicar si el IC incluye el efecto nulo. También pueden calcularse los IC al 95% como el efecto del tratamiento ± dos veces el error estándar del efecto del tratamiento (si se describe), o puede calcularse directamente.

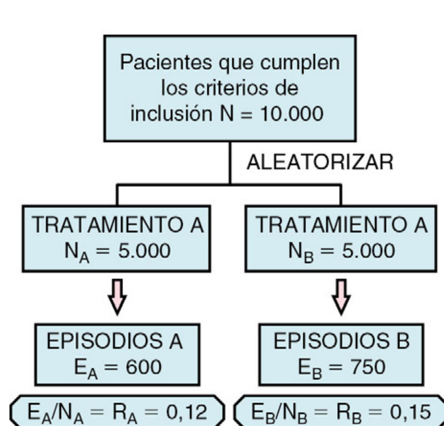
Datos omitidos

A pesar de que se haga todo lo posible para que el diseño y el desarrollo de los estudios clínicos sean los más apropiados, se producen datos omitidos por varias razones. Los sujetos del estudio pueden no acudir a una visita programada o pueden producirse fallos en el equipo que imposibiliten verificar los datos que conformarían el criterio de valoración del estudio. Los datos omitidos se clasifican en términos generales según el mecanismo que conduce a su «omisión» (tabla 1-3). En general, cuando los datos se omiten al azar, por completo o no, el impacto en la evaluación del efecto del tratamiento es menor que cuando los datos no se han omitido al azar.[62] Aunque en teoría los datos omitidos al azar o completamente omitidos al azar son «ignorables» y los datos no omitidos al azar no lo son, en términos prácticos los investigadores no pueden probar rigurosamente las suposiciones que distinguen las diversas clases de datos omitidos, que han sido motivo de preocupación ante una investigación de resultados (los pacientes no son aleatorizados) pero también para las autoridades sanitarias cuando evalúan los datos de un RCT esencial enviado para registrar un nuevo tratamiento cardiovascular.[63,64] En una publicación de la National Academies of Science sobre la prevención y el tratamiento de los datos omitidos en los estudios clínicos se ofrecen varias recomendaciones que van desde el diseño del estudio a los abandonos que se producen durante el mismo y a los análisis de sensibilidad que deberían tener lugar al disponer del análisis de los datos.[65] Evidentemente, la recomendación más importante es que se debe hacer todo lo posible para diseñar los estudios de forma que se minimicen los datos omitidos.

Mediciones del efecto del tratamiento

Cuando el resultado no es el deseado y los datos se organizan en forma de comparación entre el grupo en estudio:grupo control, un riesgo relativo (RR) o una razón de posibilidades (RP), también conocida

Estudios controlados aleatorizados
Mediciones resumen del efecto del tratamiento



	EPISODIO	NINGÚN EPISODIO	
A	E_A = 600	4.400	5.000
B	E_B = 750	4.250	5.000
	1.350	8.650	10.000

PRUEBAS ESTADÍSTICAS DEL EFECTO DEL T

1. $\chi^2 = 19.268 \rightarrow P < 0{,}001$
2. Prueba exacta de Fisher: $P < 0{,}001$
3. Comparación de las proporciones: $Z = 4.360 \rightarrow P < 0{,}001$

EXPRESIONES QUE DESCRIBEN EL EFECTO DEL T

1. RIESGO RELATIVO = R_A/R_B = 0,8 *(0,72 – 0,88)*
2. REDUCCIÓN DEL RIESGO RELATIVO = [1 – RIESGO RELATIVO] = 0,2
3. RAZÓN DE POSIBILIDADES = $\dfrac{R_A/(1-R_A)}{R_B/(1-R_B)}$ = 0,77 *(0,69 – 0,87)*
4. DIFERENCIA DE RIESGOS ABSOLUTOS = $(R_B - R_A)$ = DRA = 0,03
5. NÚMERO DE CASOS QUE ES NECESARIO TRATAR = [1/DRA] = 33

FIGURA 1-9 Evaluación de un estudio clínico aleatorizado (RCT). En este ejemplo, 10.000 pacientes que cumplían los criterios de inclusión para el RCT son aleatorizados de manera que la mitad recibe el tratamiento *(T)* A (N_A) y la otra mitad, el tratamiento B (N_B). Seiscientos pacientes asignados al tratamiento A (E_A) tuvieron un episodio (p. ej., muerte), con una tasa de episodios (R_A) del 12%, comparado con 750 pacientes asignados al tratamiento B (E_B), con una tasa de episodios (R_B) del 15%. La tabla 2 × 2 *(derecha)* se construye a continuación y se realizan varias pruebas estadísticas para evaluar la significación de la diferencia en las tasas de episodios entre los grupos A y B. Las expresiones habituales que describen el efecto del tratamiento son el riesgo relativo, la razón de posibilidades y la diferencia de riesgos absolutos *(DRA)* de episodios con el tratamiento A frente al tratamiento B utilizando las fórmulas que se muestran. Un método clínicamente útil para expresar los resultados consiste en calcular el número de pacientes que es necesario tratar para prevenir un episodio. *(Modificado de Antman EM. Clinical trials in cardiovascular medicine.* Circulation *2001;103[21]:E101-E104.)*

TABLA 1-3 Mecanismos y suposiciones relacionados con los datos omitidos

MECANISMO DATOS OMITIDOS	SUPOSICIÓN	EJEMPLO	EVALUACIÓN DE LA SUPOSICIÓN
MCAR	Los datos omitidos no están relacionados con los resultados o covariables observados y no observados.	Una caja de CD que contienen los datos se daña por una fuga de agua.	Revise la diferencia en la media de las covariables de las variables observadas entre los sujetos sin datos omitidos y con datos omitidos.
MAR	Los datos omitidos no están relacionados con los resultados no observados después de ajustar por los resultados observados y las covariables observadas.	Los pacientes de mayor edad son más propensos a omitir información sobre el dolor torácico que los más jóvenes.	Reclamar el máximo de datos posible.
NMAR	No se aplica ninguno de los anteriores.	Debido a los efectos secundarios, algunos pacientes no regresan para su evaluación y no se dispone de datos sobre estos.	No es posible utilizar los datos demostrativos, es necesario revisar la literatura médica para determinar si se han omitido los factores de confusión clave y no están relacionados con los factores de confusión medidos.

MAR, datos omitidos al azar; *MCAR,* datos completamente omitidos al azar; *NMAR,* datos no omitidos al azar.
Los *factores de confusión* son variables relacionadas con la probabilidad de que haya datos omitidos y con los resultados de interés.
Tomado de Normand SL. Some old and some new statistical tools for outcomes research. *Circulation* 2008;118:872-884.

como *odds ratio* (OR), menor de 1 indica el beneficio del tratamiento en estudio. El RR de 0,8 (IC al 95%: 0,72 a 0,88) y la RP de 0,77 (IC al 95%: 0,69 a 0,87) que se muestran en la figura 1-9 indican un beneficio asociado al tratamiento A. Cuando la tasa en el control es baja, la RP se aproximará al RR y la RP puede considerarse un estimador del RR. A medida que aumenta la tasa en los controles, la RP se desvía aún más del RR y los médicos deberían fiarse más de este último. El *efecto del tratamiento,* expresado como reducción del RR en este ejemplo, es del 20%, pero su IC al 95% varía entre 0,12 y 0,28. Estas afirmaciones deberán interpretarse en el contexto del riesgo absoluto del adverso para cuya prevención ha sido diseñado. La *diferencia del riesgo absoluto* (DRA) es aún más significativa si se expresa como el número de pacientes que deben tratarse (=1/DRA) para observar el efecto favorable, si es tan grande como se describe en el estudio.[66]

Si los médicos reciben los resultados del estudio clínico solo en forma de reducción del RR, tienden a percibir una efectividad mayor de la intervención en estudio que si se proporcionasen explicaciones más exhaustivas, incluida la DRA y el número de casos que es necesario tratar.[67] Por lo tanto, ante el riesgo basal del 15% en el grupo control, un valor que podría representar la tasa de mortalidad a 1 mes de los pacientes contemporáneos con IM no tratados con fármacos fibrinolíticos, la tasa de episodios del 12% del grupo en estudio representa una DRA del 3%, que a su vez corresponde a 1/0,03 o, aproximadamente, que es necesario tratar a 33 pacientes para prevenir la aparición de un episodio adverso. A veces, esta cifra se representa como el número de vidas salvadas por 1.000 pacientes tratados, o 30 vidas en este ejemplo. Frente a este beneficio deben sopesarse los riesgos asociados al tratamiento (p. ej., accidente cerebrovascular hemorrágico con tratamiento fibrinolítico para un IM), que pueden expresarse como *número necesario para producir un daño* (NND = 1/ARI, donde ARI es el incremento absoluto de episodios en el grupo de tratamiento).[68] Se ha introducido un término compuesto denominado *beneficio clínico neto* para incorporar tanto el efecto beneficioso como el nocivo. En este ejemplo, si se compara con el tratamiento B, el tratamiento A se asocia a un exceso de riesgo del 0,5% de obtener un resultado adverso, como un accidente cerebrovascular, es decir, por cada 1.000 pacientes que reciban el tratamiento A se podrían salvar 30 vidas a expensas de provocar cinco accidentes cerebrovasculares, con un beneficio clínico neto de 25 vidas sin accidentes cerebrovasculares salvadas.

Estos tipos de comparaciones exigen que la comunidad clínica juzgue la importancia relativa de varios resultados. ¿Cuántas muertes tienen que prevenirse para equilibrar un accidente cerebrovascular? Otro ejemplo es la posibilidad de que algunos tratamientos (los fármacos inótropos) puedan mejorar los síntomas pero, al mismo tiempo, aumenten las tasas de mortalidad, una situación que puede ser aceptable para los pacientes incapacitados por síntomas graves pero no para los que presentan síntomas leves.[68] Este problema puede abordarse mediante un análisis de decisiones (v. más adelante «Análisis de rentabilidad»).

El número de enfermos que es necesario tratar (NNT) es un concepto complejo que se torna aún más complicado cuando se tienen en cuenta los efectos del tratamiento de una enfermedad crónica. Respecto a los tratamientos agudos que tienen un solo efecto a corto plazo, como el tratamiento trombolítico, es correcto utilizar una versión simplificada del NNT. No obstante, salvar 10 vidas por 100 pacientes tratados en los primeros 30 días es un resultado muy diferente del obtenido con el mismo efecto a lo largo de 5 años. Para algunos tratamientos el concepto es incluso más complejo, ya que los más eficaces pueden implicar peligros precoces que invertirían el efecto del tratamiento con el tiempo.

Cuando se sopesan las evidencias obtenidas en estudios clínicos para la decisión terapéutica de un solo paciente, los médicos deben tener más en cuenta el valor de significación de los resultados.[69] Además de la justificación de un tratamiento dado, los médicos tienen que saber qué pacientes deben tratar, qué fármaco y qué dosis usar y cuándo y dónde iniciar el tratamiento. No todas las publicaciones de estudios clínicos proporcionan toda la información necesaria para completar la evaluación de la validez, la precisión y las implicaciones de los resultados, ni responden a las preguntas que hemos comentado anteriormente. Además, los médicos se muestran cautos a la hora de sobreinterpretar los análisis de subgrupos procedentes de los RCT, ya que la mayoría de estos estudios carece de potencia suficiente para evaluar adecuadamente los efectos del tratamiento en varios subgrupos. El estudio estadístico repetido entre varios subgrupos puede provocar resultados falsos positivos por azar; por tanto, es preferible presentar resultados de subgrupos en un formato visual que represente su estimación puntual y el intervalo de efectos posibles del tratamiento mediante los IC (Braunwald, v. fig. 6-7).[70] Al intentar introducir la coherencia en la publicación de los estudios clínicos en la literatura biomédica existe una lista de comprobación de la información a presentar, que pueden utilizar los investigadores, los editores de revistas, los grupos de revisores expertos y la audiencia médica en general (tabla 1-4).[71] La presentación de un conjunto mínimo de información uniforme en las publicaciones del estudio clínico debería ayudar a los médicos a tomar las decisiones terapéuticas.

Detección de los efectos del tratamiento en los estudios clínicos

La interrelación de varios factores influye en la capacidad de los investigadores de detectar un efecto del tratamiento, ya sea beneficioso o nocivo, en un estudio clínico (fig. 1-10). Las variables que definen los investigadores durante el diseño del estudio clínico incluyen: 1) la definición de los episodios que constituyen los criterios de valoración del estudio (p. ej., un criterio de valoración objetivo, como la muerte, es poco frecuente y se observarán menos episodios en comparación con un criterio de valoración compuesto); 2) la duración del seguimiento, porque un seguimiento a corto plazo limita el tiempo durante el cual se pueden producir los episodios y reduce la probabilidad de detectar un efecto nocivo, y 3) el tamaño de la muestra, porque un tamaño inadecuado de la muestra supone un riesgo de que los investigadores cometan un error de tipo II grande y fracasen al detectar un efecto del tratamiento cuando ya existe otro.[68]

Las variables relacionadas tanto con el paciente como con el tratamiento en investigación influyen en la diferencia relativa del número de episodios en los grupos de tratamiento y pueden reducir o ampliar la señal de aumento de riesgo de episodios. Estas variables son: 1) interacciones

TABLA 1-4 CONSORT 2010: lista de comprobación de la información que se debe incluir cuando se elabora un informe de un estudio aleatorizado*

SECCIÓN/TEMA	APARTADO	LISTA DE COMPROBACIÓN
Título y resumen		
	1a	Se identifica como estudio aleatorizado en el título
	1b	Resumen estructurado del diseño del estudio, métodos, resultados y conclusiones (para las normas concretas, consultar la parte de resúmenes de las normas CONSORT)
Introducción		
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y explicación de la justificación
	2b	Objetivos o hipótesis específicos
Métodos		
Diseño del estudio	3a	Se describe el diseño del estudio (p. ej., paralelo o factorial), incluida la proporción de asignaciones
	3b	Cambios importantes en los métodos después de comenzar el estudio, como los criterios de elegibilidad, razonados
Participantes	4a	Criterios de elegibilidad de los participantes
	4b	Condiciones y lugares en los que se recopilan los datos
Intervenciones	5	Intervenciones de cada grupo, con detalles suficientes para permitir su replicación, incluido cómo y cuándo se administraron realmente
Criterios de valoración	6a	Se terminan y definen las mediciones de los criterios de valoración principales y secundarios preespecificados, incluido cómo y cuándo se evaluaron
	6b	Se comentan las variaciones en los criterios de valoración del estudio introducidas después de iniciado el mismo, razonadas
Tamaño de la muestra	7a	Se explica cómo se determinó el tamaño de la muestra
	7b	Cuando proceda, se explican los análisis intermedios y las normas de interrupción
Aleatorización		
Generación de la secuencia	8a	Método utilizado para obtener la secuencia de asignación aleatorizada
	8b	Tipo de aleatorización, detalles de las posibles restricciones, creación de bloques y tamaño del bloque
Mecanismo de cancelación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implantar la secuencia de asignación aleatorizada, por ejemplo, contenedores numerados secuencialmente, describiendo los pasos necesarios para ocultar la secuencia hasta que se asignasen las intervenciones
Puesta en práctica/ aplicación	10	Quién generó la secuencia de asignación, quién incluyó a los participantes y quién asignó a los participantes a las intervenciones
Enmascaramiento	11a	Si se aplicó, quién se mantenía enmascarado después de la asignación a las intervenciones (p. ej., participantes, personal sanitario, encargados de valorar los resultados), y cómo
	11b	Si fuera relevante, descripción de la similitud de las intervenciones
Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los criterios de valoración principales y secundarios en los grupos
	12b	Métodos para el análisis adicional, como el análisis de subgrupos y análisis ajustado
Resultados		
Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente incluir un diagrama)	13a	Se indica en cada grupo el número de participantes asignados aleatoriamente, que recibieron el tratamiento previsto y que se incluyeron en el análisis del criterio de valoración principal
	13b	En cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, y los motivos
Reclutamiento	14a	Se incluyen las fechas que definen los períodos de reclutamiento y seguimiento
	14b	Motivos de finalización o interrupción del estudio
Datos basales	15	Tabla con los datos demográficos y clínicos basales de cada grupo
Número de casos analizados	16	En cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se realizó en los grupos según la asignación original
Criterios de valoración y resultados	17a	En cada criterio de valoración principal y secundario se incluyen los resultados de cada grupo, el tamaño calculado del efecto y su precisión (como intervalo de confianza al 95%)
	17b	En cuanto a los criterios de valoración principales, se recomienda presentar los tamaños del efecto absolutos y relativos
Análisis secundario	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluidos los análisis de subgrupos y el análisis ajustado, distinguiendo los que son preespecificados de los que son exploradores
Efectos nocivos	19	Se incluyen todos los efectos nocivos o imprevistos importantes en cada grupo (para las normas concretas, consultar la parte de efectos nocivos de las normas CONSORT)
Discusión		
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de sesgos potenciales, la imprecisión y, si procede, la multiplicidad del análisis
Generalizabilidad	21	Generalizabilidad (validez externa y aplicabilidad) de los resultados del estudio
Interpretación	22	La interpretación es compatible con los resultados, se equilibran los beneficios y los daños y se consideran otros datos relevantes

TABLA 1-4 CONSORT 2010: lista de comprobación de la información que se debe incluir cuando se elabora un informe de un estudio aleatorizado* *(cont.)*

SECCIÓN/TEMA	APARTADO	LISTA DE COMPROBACIÓN
Otra información		
Registro	23	Número de registro y nombre del registro del estudio
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo del estudio completo, si es posible
Financiación	25	Fuentes de financiación y otros apoyos (como el suministro de fármacos), importancia de las fuentes de financiación

*Se recomienda encarecidamente la lectura de esta declaración junto a la explicación y elaboración de las aclaraciones importantes de todos los componentes en el informe del grupo Consolidated Standards or Reporting (CONSORT) 2010. Si fuera relevante, también recomendamos leer las ampliaciones del mismo grupo CONSORT sobre los estudios aleatorizados, de no inferioridad y de equivalencia, los tratamientos no farmacológicos, las intervenciones con hierbas medicinales y los estudios pragmáticos. Está previsto publicar otras ampliaciones. Para acceder a estas y otras citas bibliográficas actualizadas relevantes para esta lista de comprobación, consulta www.consort-statement.org.
Tomado de Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [Webappendix]. *Lancet* Published online March 24, 2010.

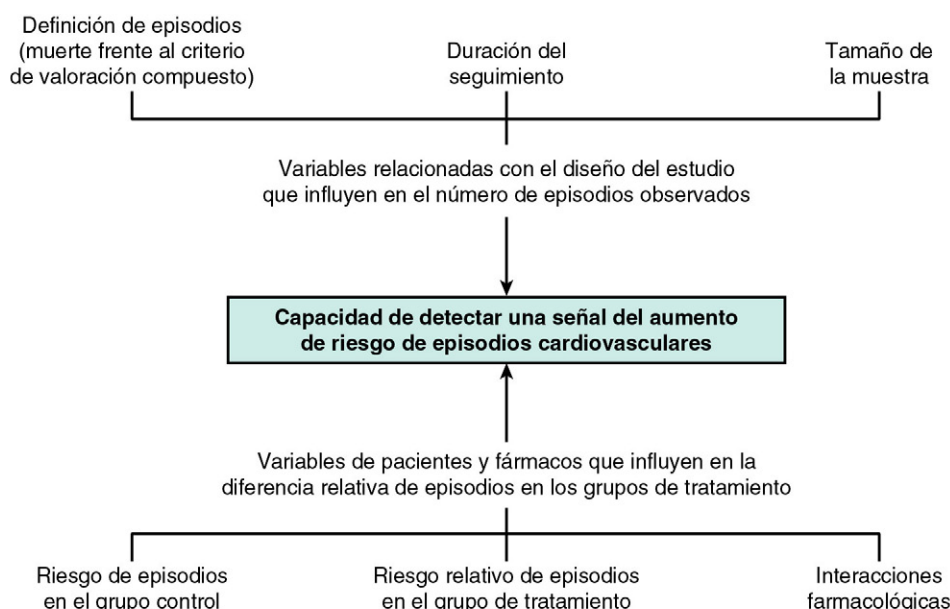


FIGURA 1-10 Detección de los efectos del tratamiento en los estudios clínicos. Se muestran los factores relacionados con el diseño del estudio *(parte superior)* y con el paciente y el fármaco en investigación *(parte inferior)*. La interrelación de esos factores influye en la capacidad de detectar un efecto del tratamiento en un estudio clínico. *(Modificado de Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk.* Circulation *112:759-770, 2005.)*

con otros tratamientos; 2) riesgo de que se presenten episodios en el grupo control, ya que el impacto del tratamiento en estudio puede ser menos evidente en los sujetos sanos cuando se produce un número relativamente pequeño de episodios en el grupo control, y 3) el RR de episodios en el grupo de tratamiento, que está relacionado tanto con las propiedades intrínsecas del tratamiento en estudio como con la elección del grupo de comparación (p. ej., un efecto del tratamiento se detecta más fácilmente si en el grupo de comparación se utiliza placebo, y más difícilmente cuando se utiliza un producto de comparación activo). Si el tratamiento en estudio mejora los síntomas o la medición de los biomarcadores con relación al control, el grupo control puede estar expuesto a tratamientos aparentemente más beneficiosos, un fenómeno que se describe como *intensificación*. Aunque éticamente no se puede evitar este fenómeno, el impacto de la intensificación puede reducirse si se tiene en cuenta este aspecto al diseñar y vigilar un estudio.

Para complicar aún más la situación, la interfase entre paciente y tratamiento puede ir evolucionando con la exposición al tratamiento. Así sucede, por ejemplo, con el desarrollo de la diabetes o el empeoramiento de la hipertensión arterial, que pueden culminar en la rotura de una placa de riesgo alto o vulnerable con el desarrollo de un trombo superpuesto. El riesgo del grupo control y el RR asociado a un fármaco pueden variar, ambos en una dirección adversa, a medida que evoluciona la situación aguda.

Estas consideraciones asumen una importancia particular cuando se valora la posible presencia de una señal de peligro con un tratamiento dado (p. ej., el riesgo cardiovascular asociado al uso de un coxib).[68] Las relaciones entre el riesgo de episodios en el grupo control (tasa de episodios control [TEC]), el RR de los episodios con un fármaco en particular (RR) y el NND (relacionado fundamentalmente con la capacidad para detectar una señal de peligro) se puede expresar mediante la fórmula siguiente:

$$NND = 1/[(RR - 1) \times TEC]$$

La superficie que se muestra en la figura 1-10 aumenta bruscamente hasta un NND alto (dificultad para detectar el daño) con una tasa baja de episodios en el grupo control o un RR bajo en el grupo de tratamiento. La capacidad de detectar un daño mejora a medida que baja el NND, y las tasas aumentan en el grupo control o el RR aumenta en el grupo de tratamiento (fig. 1-11; v. fig. 1-10).

Cuando se administran tratamientos que tienen un efecto beneficioso pero que también se asocian a una posibilidad grave de causar daños, el objetivo general consiste en actuar sobre la porción de ascenso brusco de la superficie de la figura 1-11, con lo que se reduce el riesgo para el paciente. Para ello, preferentemente se pueden prescribir tratamientos (p. ej., coxib) solo a pacientes con riesgo bajo de episodios, con lo que la curva se desplaza hacia tasas más bajas de episodios en el grupo control en la figura 1-11. También es recomendable seleccionar fármacos con un riesgo menor de episodios nocivos y reducir la dosis y la duración del tratamiento (es decir, desplazarse hacia una zona de RR más bajo en la fig. 1-11).

Metaanálisis

Es frecuente que los médicos se enfrenten a muchos estudios de un tratamiento dado, algunos de los cuales aportan resultados aparentemente contradictorios. Se necesita una forma de resumir los datos. El metaanálisis es una síntesis cuantitativa sistemática de los datos procedentes de varias fuentes clínicas que abordan una cuestión relacionada. El metaanálisis representa una disciplina científica y bien definida en la que se utilizan métodos y patrones establecidos. En la literatura médica encontramos otros términos sinónimos, como *perspectiva general, combinación, combinación de datos, síntesis de literatura, síntesis de*

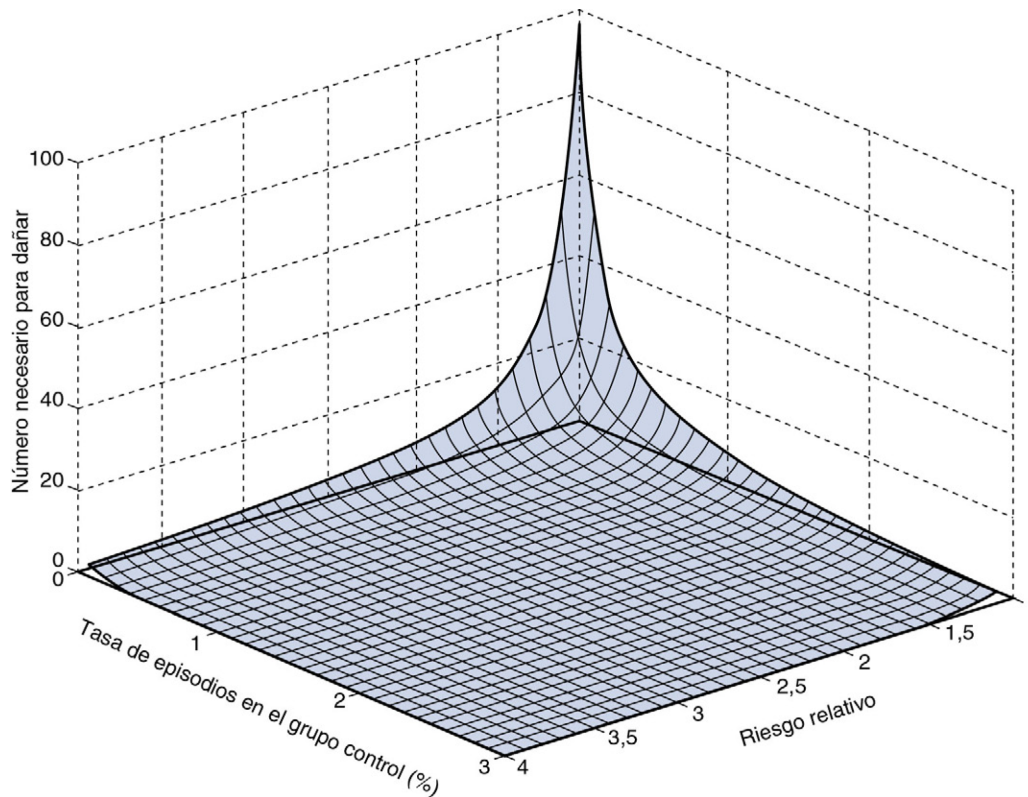


FIGURA 1-11 La razón de la tasa de episodios en el grupo control y el riesgo relativo de episodios cardiovasculares con el tratamiento en investigación determina el número de pacientes que es necesario tratar con el fármaco para observar un episodio cardiovascular (número necesario para producir un daño). La superficie generada puede usarse para comprender la facilidad o dificultad relativas de detectar una señal de peligro con un tratamiento en particular (p. ej., coxib). *(Modificado de Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk.* Circulation *112:759-770, 2005.)*

investigaciones y *revisión cuantitativa.* Aunque el concepto de combinación de datos ha existido desde comienzos del siglo XX, su introducción en la literatura clínica se ha encontrado con reacciones variadas, desde un apoyo incondicional y análisis en profundidad a un claro escepticismo. El gran número de metaanálisis publicado en el campo de la medicina cardiovascular hace pensar en que esta técnica está haciéndose cada vez más popular y en que es probable que desempeñe una función importante en el proceso complejo de la toma de decisiones terapéuticas en el futuro, así como en la aprobación por las autoridades sanitarias de fármacos y dispositivos nuevos utilizados en cardiología.[22] Las autoridades han comenzado a establecer directrices para mejorar la calidad de las publicaciones sobre metaanálisis de estudios clínicos, como son el informe Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA; www.prisma-statement.org) y algunos estudios observacionales, como el Meta-analyses of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE).[72] Se pueden obtener programas informáticos para metaanálisis de fuentes tanto comerciales como de sitios web de dominio público.[22] Cuando se combinan los estudios, es importante localizar todos los estudios disponibles y valorar su inclusión. Como es probable que los investigadores publiquen solo los resultados positivos, al investigar los estudios que van a incluirse en un metaanálisis también hay que tener en cuenta el problema del sesgo de publicación.[22]

El principio fundamental de un metaanálisis es que la potencia estadística del cálculo de un efecto del tratamiento mejora como consecuencia del aumento del tamaño de la muestra. Una suposición inherente es que los estudios disponibles sean suficientemente parecidos para que su combinación sea apropiada. Las diversas técnicas que existen para combinar datos elaboran un promedio ponderado de los resultados de los estudios. Los diferentes métodos de análisis se distinguen por la selección de esas técnicas de ponderación y por la forma de manejar la variabilidad entre los estudios.[22] Algunos autores han propuesto incorporar un ajuste para tener en cuenta las variaciones en la calidad de cada estudio cuando se realiza el metaanálisis, pero este aspecto necesita ser investigado con más detalle antes de poder hacer recomendaciones formales.[22]

Otra dimensión importante de los metaanálisis es la supervisión compuesta de los tratamientos considerados miembros de la misma «clase». En concreto, al diseñar las normas de práctica clínica la política general ha sido revisar los datos de todos los miembros de la misma clase y después hacer recomendaciones sobre la clase y no sobre cada compuesto o dispositivo. En cuanto a los tratamientos cardiovasculares, ha surgido cierta controversia sobre los fármacos de las clases antiagregantes, estatinas, heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y β-bloqueantes, y sobre si los riesgos y beneficios de muchos de los fármacos existentes se parecen lo suficiente como para ser agrupados.[73]

Las HBPM constituyen un ejemplo excelente de la dificultad que implica este problema. Al combinar todos los miembros de la clase, el comité para elaboración de normas del American College of Cardiology/American Heart Association sobre el tratamiento de pacientes con angina inestable pudo elaborar una declaración sobre la superioridad de las HBPM respecto a ningún tratamiento antitrombina.[73] No obstante, si se combinan todos los estudios cuando se comparan las HBPM con heparinas no fraccionadas no se encuentra ninguna ventaja clara para las primeras comparadas con las segundas (fig. 1-12, *A*).[74] No obstante, cuando se separan los datos de la HBPM enoxaparina del resto, se observa que este fármaco es significativamente mejor que las heparinas no fraccionadas (fig. 1-12, *B*).[73,74] Aunque el estudio de la heterogeneidad es una herramienta cuantitativa que orienta a los investigadores respecto a la conveniencia de «agrupar» los datos frente a «dividirlos», la prueba no tiene potencia y se necesitan otras herramientas para ordenar el desarrollo de los cálculos cuantitativos respecto al efecto de clase frente a los atributos de cada uno de los tratamientos.[75]

Principios para combinar estudios

En el *modelo de efectos fijos* se acepta que las muestras utilizadas en los estudios proceden de un grupo homogéneo. Bajo la suposición de homogeneidad, cada estudio proporciona un valor calculado del efecto aislado verdadero del tratamiento y de las diferencias entre los valores calculados de los diversos estudios son el resultado solo de el error experimental *(variabilidad intraestudio)*. En el *modelo de efectos aleatorios* se acepta que los estudios son heterogéneos y que las diferencias entre los diversos valores calculados del efecto del tratamiento se deben tanto al error experimental *(variabilidad intraestudio)* como a las diferencias entre estudios, por ejemplo, por el diseño del estudio y las características de los pacientes incluidos *(variabilidad intraestudio)*.

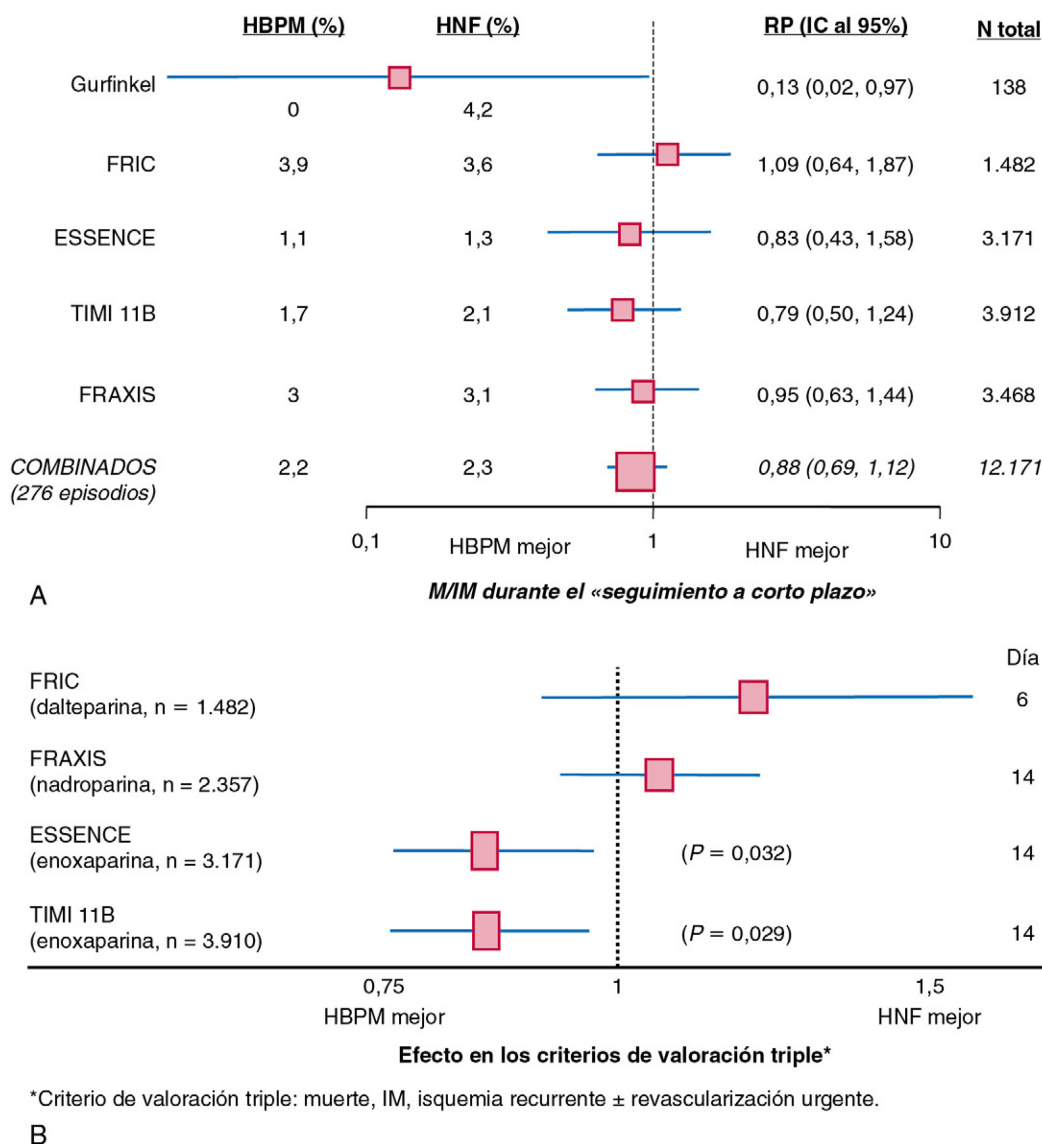


FIGURA 1-12 Ejemplos de la complejidad de combinar estudios de varios fármacos en una sola clase. Se han estudiado varios preparados diferentes de heparinas de bajo peso molecular *(HBPM)* en pacientes con angina inestable/infarto de miocardio *(IM)* sin elevación del segmento ST. Aunque se ha llegado al consenso de que las HBPM son mejores que el placebo para reducir la muerte y los episodios de isquemia cardíaca, hay cierta controversia cuando se comparan las HBPM con heparinas no fraccionadas *(HNF)*. **A.** Se trazan individualmente los resultados de cinco estudios de tres HBPM diferentes frente a HNF y después se combinan bajo la suposición de que presentan un efecto de clase con poca heterogeneidad entre los resultados de varios estudios. El análisis combinado muestra un cálculo puntual a favor de las HBPM para reducir la muerte/IM durante el seguimiento a corto plazo, aunque los intervalos de confianza *(IC)* al 95% son amplios (debido a la baja tasa de episodios que se produjo en los 12.171 pacientes en el momento de verificar el criterio de valoración) y se superponen. Los autores no encontraron datos de la superioridad de las HBPM respecto a la HNF. **B.** Se trazan individualmente cuatro estudios de fase III de gran tamaño con tres HBPM diferentes. Obsérvese que el criterio de valoración analizado es un criterio compuesto de muerte *(M)*, IM e isquemia recurrente sin revascularización urgente, y que se verifica en un punto de tiempo posterior (6 a 14 días) que en **A:** dos modificaciones que aumentan la potencia del metaanálisis para discernir las diferencias entre las HBPM. Los resultados no se combinaron en un solo dato compuesto de HBPM frente a HNF, dadas las diferencias bioquímicas entre las HBPM y las diferencias sutiles, pero potencialmente importantes, en el diseño del estudio. Dos estudios con enoxaparina demuestran que es significativamente superior a la HNF, mientras que este resultado no se verifica en los estudios de dalteparina o nadroparina. *ESSENCE,* Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Unstable Angina and Non-Q-Wave MI; *FRAXIS,* Fraxiparine in Ischemic Syndrome; *FRIC,* Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease; *RP,* razón de posibilidades; *TIMI,* Thrombolysis In Myocardial Infarction. *(Modificado de Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, et al. Unfractionated heparin and lowmolecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis.* Lancet *2000;355:1936-1942; y Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non–ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Committee on the Management of Patients with Unstable Angina].* J Am Coll Cardiol *2000;36:970-1062.)*

El modelo de efectos aleatorios es más adecuado en general porque a menudo existe entre los estudios una heterogeneidad que no se puede explicar por el error experimental, y este modelo tiene en cuenta esa heterogeneidad al realizar los cálculos y probar las hipótesis, si bien este aspecto es motivo de controversia.[22,76] Salvo que exista una heterogeneidad extrema entre los estudios, la estimación puntual del efecto del tratamiento es parecida si se aplica el modelo de efectos fijos o el modelo de efectos aleatorios, pero los IC al 95% son más amplios en general con el segundo tipo de modelo citado porque incorporan la incertidumbre presente en la variación intraestudios.

Metaanálisis acumulados

Algunos analistas han incorporado un abordaje bayesiano para sintetizar los resultados del RCT.[76] Al intentar acortar la diferencia de tiempo entre la identificación de un tratamiento eficaz o ineficaz en los estudios clínicos y la traslación de esos resultados en la práctica clínica, se ha desarrollado una técnica relacionada de metaanálisis de actualización permanente. Este método, que se conoce como *metaanálisis acumulados,* permite actualizar el cálculo combinado del efecto del tratamiento cada vez que se publican los resultados de un estudio nuevo (figs. 1-13 y 1-14).

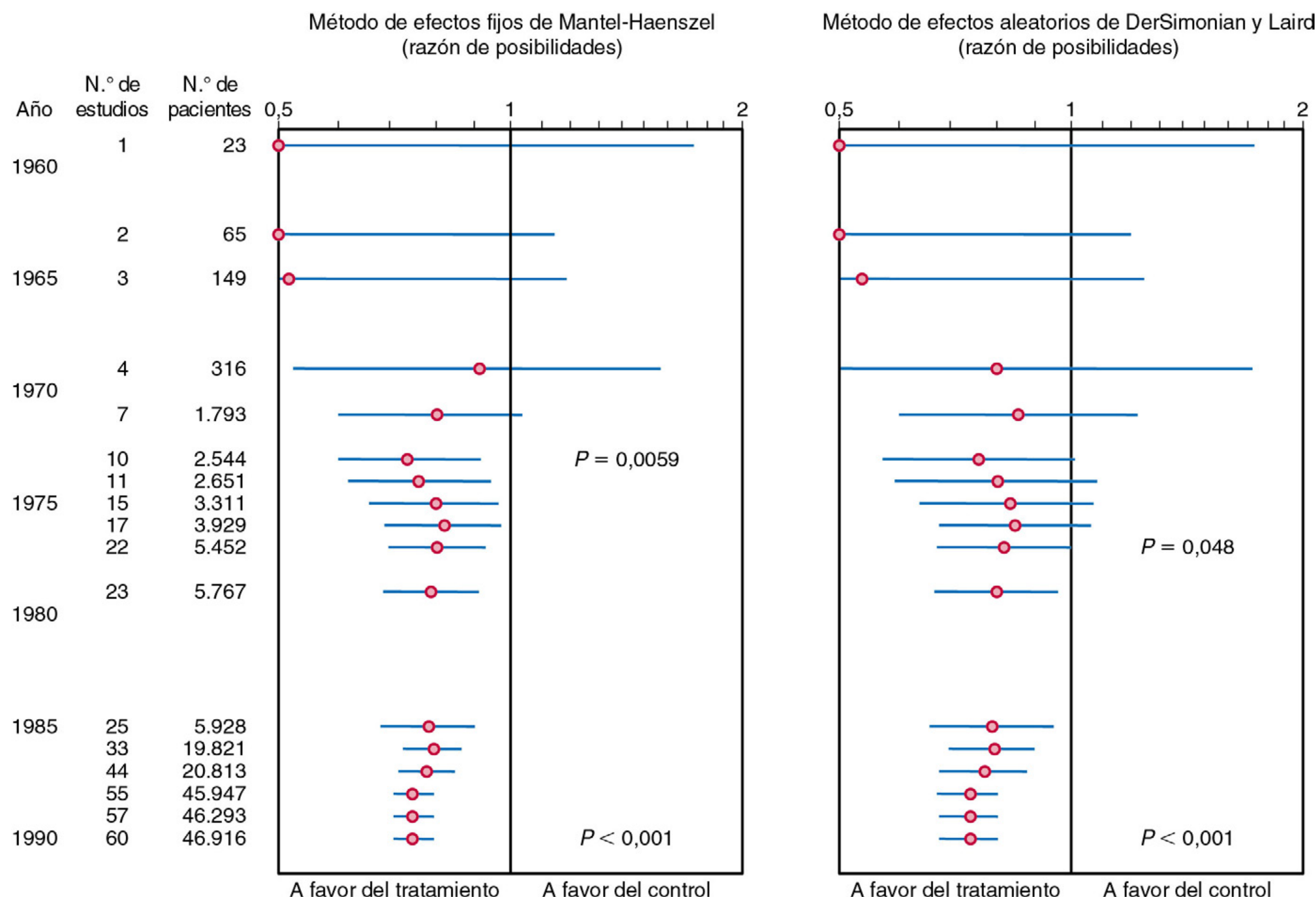


FIGURA 1-13 Metaanálisis acumulado de 60 estudios sobre fármacos trombolíticos por vía intravenosa en el infarto de miocardio según el método de efectos fijos de Mantel-Haenszel y el método de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird. Se muestran las razones de posibilidades y los intervalos de confianza al 95% para un efecto del tratamiento en la tasa de mortalidad en una escala logarítmica. La significación estadística alcanzó menos de 0,05 en 1973 con el método de efectos fijos y en 1977 con el método de efectos aleatorios. *(Modificado de Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, et al. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction.* N Engl J Med *1992;327:248-254.)*

Los metaanálisis acumulados tienen sus raíces en la teoría bayesiana, ya que proporcionan la historia de la evolución de la distribución de probabilidad posterior de los resultados de un estudio clínico y permiten cuantificar las variaciones en las opiniones sobre los efectos del tratamiento a medida que se acumulan los datos.[77] Cuando se compararon los metaanálisis acumulados sobre RCT de los tratamientos utilizados para el IM agudo y secundario con los capítulos de libros de texto y artículos de revisión se detectaron discrepancias entre los patrones de efectividad detectados en el metaanálisis y las recomendaciones de los expertos clínicos.[78] Los motivos de esas discrepancias pueden ser complejas y consisten en: 1) una escasa capacidad de los autores de los artículos de revisión de mantener emparejados todos los RCT en un área en particular; 2) la imposibilidad de reconocer la escasa potencia de los estudios pequeños «negativos»; 3) el desconocimiento o la desconfianza sobre los metaanálisis, y 4) un conservadurismo natural sobre las recomendaciones de tratamientos nuevos hasta que finalicen estudios a gran escala y de gran tamaño. Para utilizar los metaanálisis acumulados para formular normas terapéuticas en el futuro se necesitan más estudios metodológicos antes de que se pueda definir su importancia. Los *estudios de simulación* hacen pensar en la existencia de una variación considerable en el tiempo hasta que un metaanálisis acumulado sea significativo por primera vez.[79] Los métodos de simulación también permiten calcular el error tipo I y la potencia de un metaanálisis.[79] Como es posible que algunos grupos de estudios tengan riesgos crecientes de errores de tipo I, se pueden necesitar estándares estadísticos más restringidos para que se declare la significación cuando se analizan los datos que se van acumulando desde varias perspectivas.

Metarregresión

La mayoría de los metaanálisis publicados en el campo cardiovascular incluye medias de los efectos calculados del tratamiento a partir de los estudios existentes. Para avanzar en la metodología actual, los investigadores han propuesto que los cálculos del efecto del tratamiento se expresen en función de las características específicas del estudio, como su duración, la dosis del fármaco, las características de los pacientes incluidos (p. ej., la edad, el sexo o la raza) o la media de la tasa de mortalidad en el grupo control. Los ajustes debidos a las covariables en los estudios clínicos pueden hacerse utilizando técnicas de regresión, por tanto, se ha introducido el término *metarregresión*.[80] La metarregresión es útil para identificar los orígenes de la heterogeneidad entre los estudios clínicos y para establecer relaciones clínicamente importantes, como la relación dosis-respuesta y las variaciones en la incidencia de las variables de resultado entre los estudios realizados en un pasado remoto y los realizados más recientemente.

Tendencias futuras en metaanálisis

En el comentario presente sobre metaanálisis se ha hablado de cada RCT como la unidad del análisis. Tras calcular la diferencia entre los resultados conjuntos en los grupos de estudio y control se combinan con las diferencias observadas en otros estudios. Lo ideal sería que cada paciente de cada estudio pudiera componer la unidad del análisis para evaluar si el efecto del tratamiento se modifica con ciertas características del paciente. Los intentos de colaboración entre investigadores que estudian los tratamientos antiagregantes para una amplia variedad de afecciones cardiovasculares, el tratamiento inhibidor directo de la trombina para los síndromes coronarios agudos,[81] el tratamiento fibrinolítico en caso de sospecha de IM y el injerto de derivación arterial coronaria (IDAC) frente al tratamiento médico de la cardiopatía isquémica y el Cholesterol Treatment Trialists´ Collaboration ilustran la potencia de la combinación de los datos de cada paciente para poder calcular el efecto del tratamiento estratificado en función de varios perfiles clínicos (p. ej.,

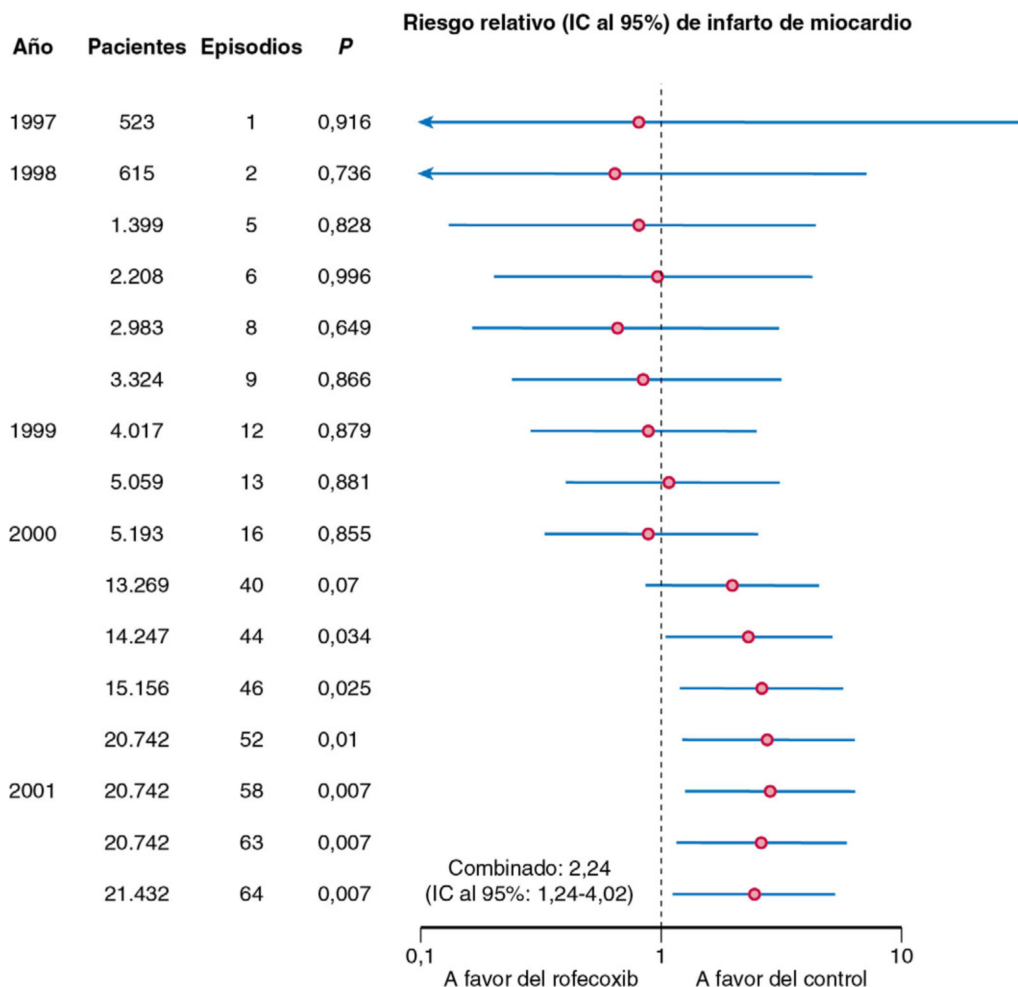


FIGURA 1-14 Metaanálisis acumulados de 16 estudios clínicos aleatorizados en los que se comparaba rofecoxib frente a un control. En 2000, el aumento de riesgo de infarto de miocardio era ya evidente, cuando se habían aleatorizado 14.247 pacientes y se habían presentado un total de 44 episodios. En estudios posteriores se incrementó el número de pacientes a 21.432 y el número de episodios a 64. Los intervalos de confianza (IC) al 95% se fueron estrechando a medida que se publicaban más estudios, pero el cálculo puntual seguía favoreciendo al tratamiento de control. *(Reproducido con autorización a partir de Juni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis.* Lancet *2004;364:2021-2029.)*

edad, sexo, función ventricular, antecedente de infarto o accidente cerebrovascular; figs. 1-15 y 1-16).[82-85] Es probable que el éxito de esos intentos inspire a otros investigadores para diseñar prospectivamente la combinación de informes de casos a partir de la información de todos los estudios relacionados.

El tema de la combinación prospectiva de los datos presenta varios aspectos que evolucionan con rapidez. El requisito para informar sobre los resultados del estudio en el registro ClinicalTrials.gov significa ahora que los resultados clave principales y secundarios, así como los acontecimientos adversos totales, estarán disponibles para el público y podrán dar lugar al nacimiento de otras revisiones *ad hoc*. Además, las nuevas regulaciones de la Food and Drug Administration sobre la publicación de episodios adversos se centran en los datos agregados procedentes de toda la vida del desarrollo de un fármaco, una perspectiva distinta de la aplicada anteriormente, que se centraba en publicaciones aisladas. Esas tendencias indican que es imperativo planificar la combinación de los datos y aprovecharse de sus posibilidades, utilizando los datos de cada participante para evitar las conclusiones erróneas procedentes de investigadores bien intencionados que no tienen acceso a ellos. Una deriva interesante de este trabajo será la necesidad de desarrollar reglas para el análisis intermedio de la información que se acumule procedente de estudios disparejos, relacionada con los criterios de valoración de la eficacia y la seguridad. Esta necesidad será más urgente aún ante la posibilidad de sumar datos no aleatorizados procedentes de actividades de seguimiento en curso que incluyan la red centinela de EE. UU.; está previsto sumar 100 millones de registros sanitarios electrónicos. En Europa se prevé el desarrollo de un proyecto similar.

Cómo leer e interpretar un metaanálisis

En el cuadro 1-3 se muestran varias preguntas prácticas que los lectores deben hacer cuando valoran un metaanálisis. Los mismos estándares deben aplicarse cuando el médico lee una revisión de una modalidad terapéutica, los resultados de una prueba diagnóstica para una afección médica[86] o una evaluación de las intervenciones en sistemas sanitarios. Los lectores deben estar convencidos de que los autores intentaron responder a una pregunta dirigida de importancia clínica, de que se incluyeron todos los estudios relevantes y de que se intentó evaluar los datos que demostraban la heterogeneidad y explicar la variabilidad intraestudios, si la hubiera. Y, tal como sucede en las publicaciones de un estudio clínico aislado, una revisión debería incluir la definición del efecto combinado del tratamiento que incorpore tanto la reducción del RR como la DRA y que transmita la información de una forma práctica para la clínica (p. ej., número de casos a tratar y número de vidas salvadas por 1.000 pacientes tratados).

Cuando el médico intente aplicar los resultados de un RCT o una revisión de varios RCT a un paciente, debe determinar si este paciente en concreto es parecido a los que se incluyeron en el estudio. Aunque puede ser tentador centrarse en la información del subgrupo procedente del metaanálisis para determinar si un paciente dado podría recibir un beneficio del tratamiento estudiado mayor o menor que la media, tal conducta puede inducir a error (Braunwald, v. fig. 6-7). Los análisis de subgrupos son más fiables si la diferencia entre tratamientos es muy significativa, si representa la hipótesis establecida antes de comenzar el estudio, si es coherente entre estudios y si es biológicamente plausible. El médico también deberá tener en cuenta los posibles riesgos de la intervención, y los comentará con el paciente para garantizar que la

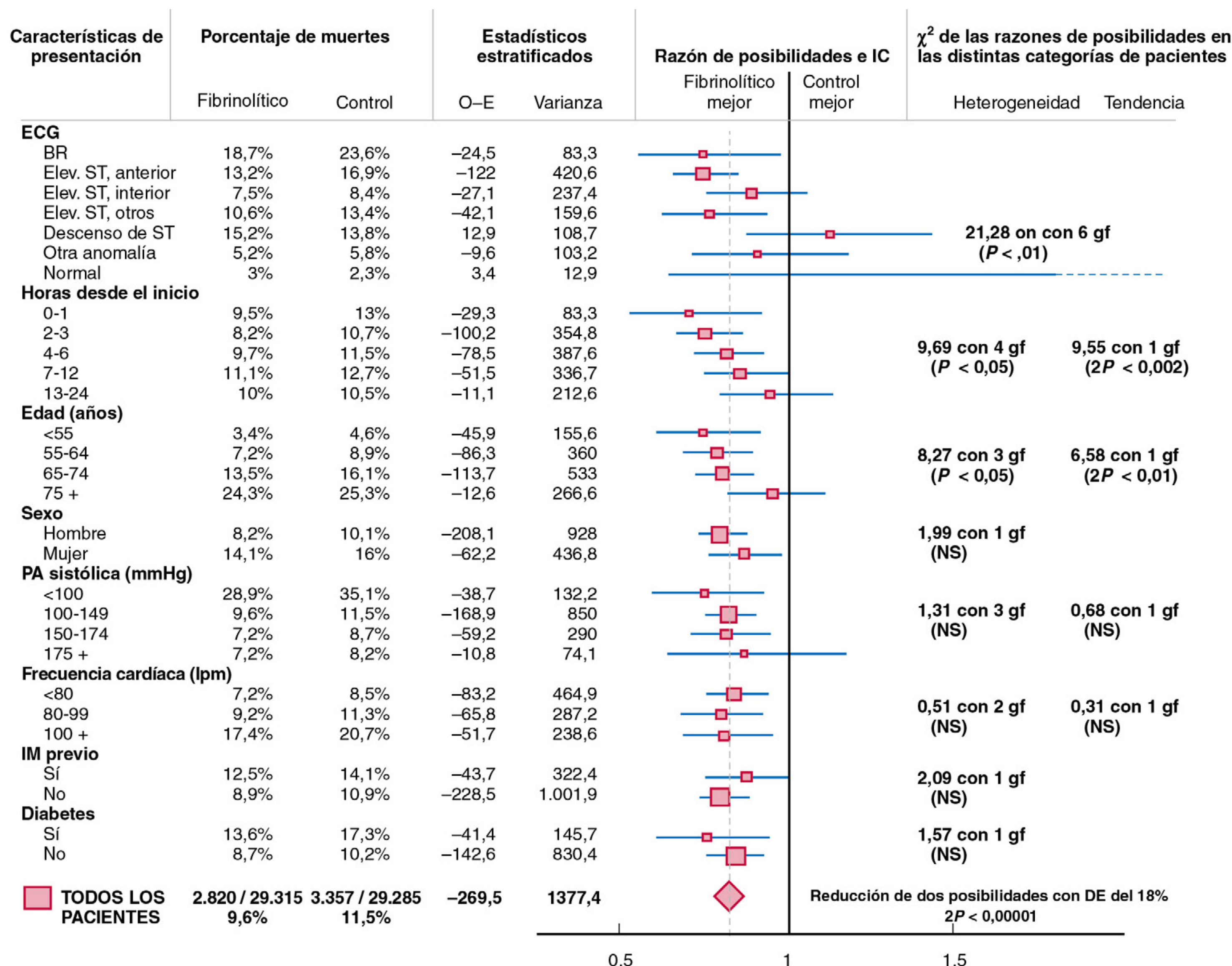


FIGURA 1-15 Efectos proporcionales del tratamiento fibrinolítico en la tasa de mortalidad durante los días 0 a 35 subdivididos en función de las características de presentación. Se indica el número de episodios *observados menos esperados (O-E)* entre los pacientes asignados al tratamiento fibrinolítico y sus varianzas, en cada subdivisión de las características de presentación estratificadas por estudio. Estos valores se usan para calcular las razones de posibilidades de muerte en los pacientes asignados al tratamiento fibrinolítico respecto a los asignados al control. Los *cuadrados* indican las razones de posibilidades, y sus áreas son proporcionales a la cantidad de «información estadística» con la que contribuyeron los estudios, representadas con sus intervalos de confianza *(IC)* al 99% como *líneas horizontales.* Los *cuadrados* situados a la izquierda de la línea vertical gruesa corresponden al efecto beneficioso (significativo con una $P < 0{,}01$ bilateral, solo cuando todo el IC se encuentra a la izquierda de la línea vertical). El resultado global y su IC al 95% se representan por el *rombo,* con una reducción proporcional global de las posibilidades de muerte y su significación estadística indicada a continuación. Asimismo, se indican las pruebas de la χ^2 de los datos de heterogeneidad o de tendencia con el tamaño de las razones de posibilidades en las subdivisiones de cada característica de presentación. *BR,* bloqueo de rama; *DE,* desviación estándar; *ECG,* electrocardiograma; *gf,* grados de frecuencia; *IM,* infarto de miocardio; *NS,* no significativo; *PA,* presión arterial. *(Modificado de Fibrinolytic Therapy Trialists' [FTT] Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy.* Lancet *1994;343:311-322.)*

decisión del tratamiento es compatible con su preocupación sobre la calidad de vida.[87]

Investigación de la efectividad comparativa

Las publicaciones que evalúan las intervenciones diagnósticas y terapéuticas utilizadas en las enfermedades cardiovasculares son muy numerosas y abundan los estudios rigurosos. No obstante, en una mayoría de los casos se compara un tratamiento o prueba con placebo o un producto de comparación no activo.[88] E incluso los estudios que utilizan principios activos como comparación (como un inhibidor directo de la trombina frente a warfarina o estatinas diferentes de potencia equivalente) se realizan en condiciones muy controladas, aplicando criterios de elegibilidad estrictos que, por su propio diseño, aumentan la validez interna a expensas de la generalización de los datos, con una duración relativamente breve y basados, a menudo, en mediciones indirectas más que en criterios de valoración clínicos. Dicho de otro modo, existe una ausencia relativa de datos empíricos de gran calidad que orienten con precisión muchas de las decisiones a las que los médicos y sus pacientes se enfrentan cada día en su ejercicio real.

La investigación de la efectividad comparativa (TEC) tiene como objetivo llenar este vacío. El Institute of Medicine define este parámetro como «la producción y síntesis de evidencias que permiten comparar los beneficios y daños producidos por métodos alternativos utilizados con el objetivo de prevenir, diagnosticar, tratar y seguir una afección clínica o de mejorar la asistencia».[88] En principio, el ámbito de aplicación de una TEC es muy amplio y refleja la diversidad de aspectos relevantes para los pacientes con enfermedades cardiovasculares (tabla 1-5). En 2009, la ley American Recovery and Reinvestment presupuestó 1.100 millones de dólares para financiar TEC, basándose en el convencimiento de que esta información puede «ayudar a los consumidores, médicos, compradores y responsables de decisiones políticas a tomar decisiones informadas que mejorarán la asistencia sanitaria, tanto a nivel individual como poblacional».[88]

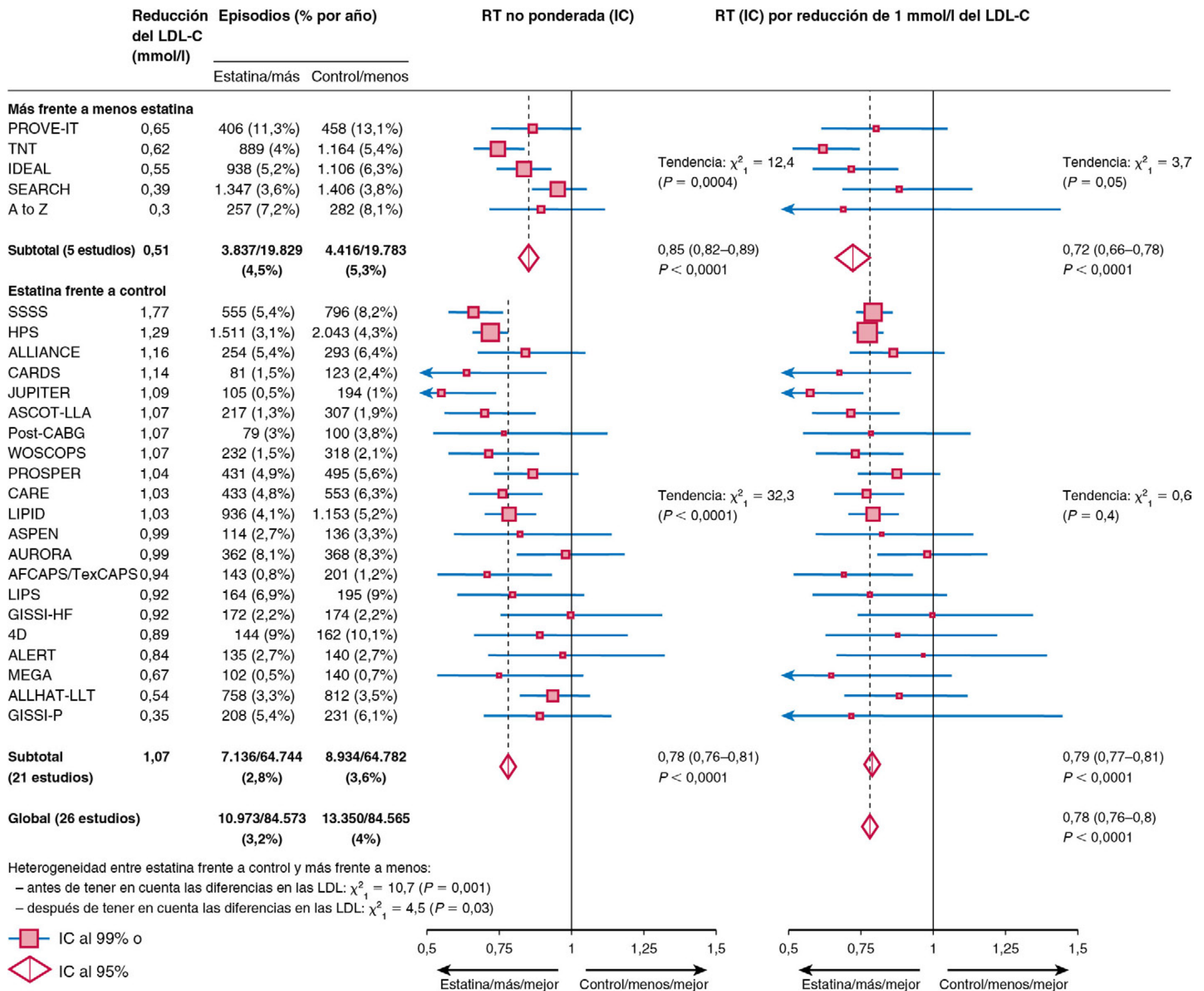


FIGURA 1-16 Efectos en cualquier episodio vascular mayor en cada estudio presentado. A la *izquierda* se han representado razones de tasas *(RT)* no ponderadas de cada estudio en el que se comparan las tasas del primer episodio entre los grupos de tratamiento asignados aleatoriamente junto a los intervalos de confianza *(IC)* al 99%. Los estudios se ordenan de acuerdo con la reducción absoluta del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad *(LDL-C)* a 1 año en cada tipo de estudio de comparación (más frente a menos estatina y estatina frente a control). A la *derecha,* las RT se han ponderado por la diferencia de 1 mmol/LDL-C a 1 año. Los *rombos* muestran los subtotales y totales con los IC al 95%. *(Tomado de Cholesterol Treatment Trialists' [CTT] Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials.* Lancet *2010;376:1670-168.)*

Cuadro 1-3 Cómo utilizar los artículos de revisión

¿Cuáles son los resultados?

¿Fueron los resultados parecidos entre los estudios?
¿Cuáles son los resultados generales de la revisión?
¿Los resultados fueron precisos?

¿Los resultados son válidos?

¿Incluyó la revisión los criterios de elegibilidad explícitos y adecuados?
¿El sesgo de selección y publicación de los estudios era improbable?
¿Los estudios principales tenían una calidad metodológica alta?
¿Las evaluaciones de los estudios eran reproducibles?

¿Cómo puedo aplicar los resultados a la asistencia de mis pacientes?

¿Se consideraron todos los resultados importantes de los pacientes?
¿Son creíbles los efectos de subgrupo propuestos?
¿Cuál es la calidad global de la evidencia?
¿Los beneficios justifican los costes y los riesgos potenciales?

Tomado de Guyatt G, Jaeschke R, Prasad K, Cook DJ. Summarizing the evidence. En: Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ, editors: *Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice,* 2nd ed, New York, 2008, McGraw-Hill, p 527.

Métodos utilizados en la investigación de la efectividad comparativa

Los métodos utilizados para evaluar si una prueba diagnóstica o terapéutica es mejor que el placebo pueden utilizarse también, con algunas modificaciones, para responder a preguntas sobre la efectividad y seguridad comparativas (tabla 1-6). Por ejemplo, en muchos estudios cardiovasculares modernos se compara directamente un fármaco en investigación con otro que representa el tratamiento de referencia, de manera que aportan información sobre el valor comparativo de las opciones terapéuticas. No obstante, en esos estudios se evalúa habitualmente el impacto de una intervención en circunstancias ideales *(eficacia)* más que su impacto en las condiciones de la práctica clínica real *(efectividad).* Las características de los estudios aleatorizados con las que se pretende responder específicamente a las preguntas de efectividad comparativa son: 1) la inclusión de poblaciones que representan la práctica de referencia, incluidos los pacientes que presentan las dolencias más frecuentes; 2) la implicación de los profesionales sanitarios en entornos no académicos; 3) el uso de estudios de diseños, como la aleatorización adaptativa, que permiten obtener la máxima eficiencia, y 4) la evaluación explícita de subgrupos de pacientes, como los ancianos.[89]

TABLA 1-5 Investigación de la efectividad comparativa en la investigación cardiovascular

ÁREA DE INVESTIGACIÓN	AFECCIÓN	EJEMPLO
Preguntas específicas de cardiología	Fibrilación auricular	Estrategias de tratamiento en caso de fibrilación auricular, incluidos la cirugía, la ablación con catéter y el tratamiento farmacológico
	EAC	Tratamiento médico intensivo frente a intervenciones coronarias percutáneas para el tratamiento de la enfermedad estable en pacientes de distintas edades con varias enfermedades asociadas
	ICC	Varias estrategias terapéuticas innovadoras (p. ej., resincronización cardíaca, monitorización fisiológica remota, tratamiento farmacológico, nuevos fármacos como receptores CRF-2)
	Tromboembolia venosa	Varios anticoagulantes (p. ej., warfarina de baja intensidad, ácido acetilsalicílico, anticoagulantes inyectables) para pacientes sometidos a artroplastia de cadera o rodilla
Áreas de investigación general relevantes para la cardiología	Asistencia sanitaria	Eficacia de diferentes técnicas (p. ej., auditivas, visuales o escritas) para informar a los pacientes sobre los tratamientos propuestos durante el proceso de consentimiento informado Estrategias para mejorar el cumplimiento de los pacientes frente a los regímenes farmacológicos
	Disparidades de salud	Eficacia de las intervenciones (p. ej., comunitarias, en varios niveles, educación simple, cuidados habituales) para reducir las disparidades de salud
	Drogodependencias	Eficacia de las estrategias de abandono del tabaquismo (p. ej., medicación, asesoramiento individual o mediante una línea de ayuda, estrategia combinada)

CRF-2, factor 2 liberador de corticotropina; *EAC,* enfermedad arterial coronaria; *ICC,* insuficiencia cardíaca congestiva.
Modificado del Institute of Medicine. *Initial national priorities for comparative effectiveness research.* Washington, DC, 2009, Institute of Medicine.

TABLA 1-6 Métodos más utilizados para investigar la efectividad comparativa

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	CARACTERÍSTICAS IDEALES PARA LA EFECTIVIDAD COMPARATIVA	LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS PUBLICADOS	EJEMPLO
Estudios aleatorizados	Se incluyen pacientes con enfermedades asociadas habituales en el entorno asistencial Se utilizan diseños de aleatorización adaptativa para aumentar al máximo la inclusión eficiente Se utiliza una evaluación *a priori* de los subgrupos importantes de pacientes (p. ej., ancianos)	Se evalúan mediciones sustitutas en lugar de resultados de salud Escasa duración Potencia insuficiente para evaluar subgrupos importantes o evaluar los episodios adversos	Estudio DOSE: regímenes de diuréticos en bolo frente a continuo y dosis alta frente a dosis baja para la insuficiencia cardíaca congestiva descompensada[121]
Metaanálisis y análisis combinado de estudios clínicos	Se aumenta la potencia estadística al combinar los datos de varios estudios Se permite evaluar los subgrupos importantes, lo que no sería posible en algunos estudios Se realizan metaanálisis indirectos (es decir, basados en estudios de dos tratamientos, cada uno frente a placebo) para permitir evaluaciones comparativas cuando no se han hecho comparaciones directas	Se basa en cálculos de estudios que evalúan la eficacia en lugar de la efectividad Pocos estudios con controles activos de tratamientos alternativos evalúan criterios de valoración clínicamente significativos, quedando pocos datos para combinar	Metaanálisis de estudios que comparan inhibidores de la enzima conversora de angiotensina y antagonistas del receptor de angiotensina para la hipertensión esencial[122]
Estudios observacionales	Se evalúan pacientes en la práctica clínica real, incluidos los que se excluyen a menudo de los estudios aleatorizados Los estudios pueden tener tamaños de la muestra muy grandes	Pueden ser difíciles de abordar los factores de confusión por la indicación y otros sesgos importantes Solo se pueden evaluar las intervenciones utilizadas en la práctica de referencia (es decir, no se pueden evaluar fármacos en investigación)	Estudio de cohortes retrospectivo postinfarto de miocardio en el que se comparan tasas de mortalidad de pacientes a los que se prescribieron diferentes inhibidores de la enzima conversora de angiotensina[123]

DOSE, Diuretic Optimization Strategies Evaluation.

Los metaanálisis y los análisis combinados en pacientes procedentes de RCT son técnicas importantes para investigar la efectividad comparativa. Como ya se ha comentado, esos métodos mejoran la potencia estadística y facilitan el análisis de subgrupos importantes de pacientes y de criterios de valoración secundarios que pueden haber sido infraestimados en los estudios por separado. No obstante, a menudo no es posible efectuar revisiones sistemáticas de este tipo de estudios porque no es frecuente que se utilice un producto de comparación activo. El *metaanálisis indirecto* puede superar estas limitaciones, al calcular el valor relativo de dos o más intervenciones que se hayan comparado independientemente con placebo o con otro producto de comparación de uso frecuente.[90] En otras palabras, se puede comparar indirectamente la efectividad de las intervenciones en función de su efectividad relativa frente a una tercera intervención.

Gran parte de la investigación de la efectividad comparativa se centra en el uso de estudios observacionales no aleatorizados que representan el uso real que hacen los pacientes de una amplia variedad de características clínicas y demográficas que reciben tratamiento en la práctica clínica real. Estos estudios tienen a menudo un tamaño de muestra que es varios órdenes de magnitud mayor que muchos estudios clínicos, por lo que permiten obtener cálculos precisos de los resultados, en especial en subgrupos importantes de pacientes. Evidentemente, para ser evaluadas mediante un estudio observacional las intervenciones que se comparan deben haber sido aprobadas para aplicarse en la práctica de referencia. Estos estudios también se enfrentan a numerosos problemas y suposiciones metodológicos ya que, por ejemplo, los estudios observacionales se basan en la suposición de que las opciones de tratamiento se realizan, en su mayor parte, de forma aleatorizada aunque en la práctica real la elección entre tratamientos que tienen perfiles de seguridad o eficacia diferentes se basa en aquellas características del paciente que se asocian a los resultados de interés.[91] De esta forma, se llega a deducciones incorrectas sobre la efectividad o seguridad del tratamiento. Por ejemplo, en un estudio observacional que compara las tasas de IM en pacientes que reciben clases diferentes de hipoglucemiantes orales se puede llegar, erróneamente, a la conclusión de que el uso de rosiglitazona se asocie a una tasa menor de episodios cardiovasculares si este fármaco se administrase preferentemente a pacientes con riesgo más bajo en la práctica real. Dicho de otro modo, la asociación aparente entre tratamiento y resultado puede ser realmente el resultado de una *confusión debida a la indicación.* Estos y otros sesgos importantes pueden reducirse con un buen diseño, por ejemplo, estudiando usuarios «nuevos», garantizando que los resultados se evalúan después de haber determinado la exposición y utilizando varios métodos analíticos avanzados (p. ej., puntuaciones de propensión y variables instrumentales).[91] No obstante, la validez interna de las comparaciones observacionales entre tratamientos sigue siendo motivo de debate porque los factores de medición no medidos representan un problema en caso de usarse controles sin aleatorización.

Equilibrio entre riesgos y beneficios

La investigación de la efectividad comparativa aporta cálculos tanto sobre los beneficios comparativos como sobre los riesgos comparativos de las intervenciones. En aquellas situaciones en las que un tratamiento es más eficaz que otro, pero también supone un riesgo mayor, puede ser un problema determinar cuál de ellos es mejor. Por ejemplo, en pacientes con síndrome coronario agudo que se someten a una intervención coronaria percutánea, prasugrel parece ser más eficaz que clopidogrel pero también presenta un riesgo mayor de hemorragia.[37]

El abordaje más directo para equilibrar los beneficios y los riesgos consiste en determinar si, en comparación con el tratamiento de referencia, el número de resultados (p. ej., IM y accidente cerebrovascular) que se previene con un tratamiento nuevo es mayor que el número de episodios adversos que provoca (p. ej., hemorragias intracraneales y digestivas). Se puede llegar a esta misma conclusión si se comparan los NNT y NND, como hemos comentado anteriormente en la sección sobre mediciones del efecto del tratamiento. Un *tratamiento mejor* se puede definir como aquel en que el NNT es menor que el NND, es decir, cuando el número de pacientes que es necesario tratar para que uno de ellos obtenga un beneficio es menor que el número que es necesario tratar para que uno sufra un daño. Una tercera estrategia consiste en evaluar los resultados compuestos que incorporan tanto los riesgos como los beneficios. Con respecto a prasugrel y a clopidogrel, este resultado podría incluir los episodios de trombosis y hemorragias que permitirían una comparación global de las dos estrategias terapéuticas.

Ninguno de esos métodos tiene en cuenta el hecho de que los pacientes consideren que algunos resultados clínicos son más indeseables que otros. Por ejemplo, muchos pacientes preferirían correr el riesgo de sufrir una hemorragia digestiva en lugar de un IM y, por tanto, es posible que el balance uno a uno de esos episodios no represente con precisión las preferencias del paciente. Esta limitación puede superarse convirtiendo los episodios de resultados en una «moneda común» con la ayuda de *utilidades,* herramientas que miden la fuerza de la preferencia de un paciente por un estado de salud dado en situaciones de incertidumbre.

Esas utilidades varían entre 0 y 1, que corresponden a muerte y salud perfecta, respectivamente, y se asignan a todos los demás estados de salud un valor entre ambos extremos. Por ejemplo, en un análisis que comparaba dabigatrán con warfarina en pacientes con fibrilación auricular, se asignó al accidente cerebrovascular con defecto residual mayor una utilidad de 0,39, mientras que la hemorragia digestiva mayor tenía una utilidad de 0,8.[92] Las utilidades pueden obtenerse directamente de los pacientes utilizando métodos basados en la elección, como el riesgo estándar o la equivalencia temporal, o utilizando métodos de valoración mediante escalas, como una escala analógica de puntuación o visual.[93] Las utilidades también pueden calcularse a partir de cuestionarios que miden el estado de salud aplicando escalas de puntuación validadas.[93]

Para facilitar la comparación de los beneficios y riesgos, se pueden usar utilidades para ponderar la supervivencia. Un parámetro de uso habitual es el *año de vida ajustado según la calidad* (AVAC; QALY por sus siglas en inglés), muy utilizado en el análisis de rentabilidad. Se calcula multiplicando la esperanza de vida por la utilidad. Las intervenciones que ofrecen un balance diferente de beneficios y riesgos tendrán un número diferente de AVAC. La opción que obtenga el número máximo de AVAC se considera mejor desde la perspectiva de la efectividad comparada. Como los pacientes se enfrentan al riesgo de obtener muchos resultados diferentes, que incluyen el accidente cerebrovascular, la ICC y la hemorragia, y como los pacientes pueden sufrir estos riesgos en momentos diferentes, para calcular los AVAC y comparar las intervenciones usando esta metodología es necesario aplicar técnicas de análisis de decisión, que se describen en las secciones siguientes.

Una alternativa a los AVAC para medir los años de vida ajustados a la salud[94] es la medición de los *años de vida ajustados por discapacidad* (AVAD), un parámetro utilizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los AVAD miden el hueco entre la salud de la población y el ideal hipotético para alcanzar la salud. Los AVAD puntúan la calidad de vida relacionada con la salud en una escala de 0 a 1, donde el 0 representa la salud perfecta. Al contrario que los AVAC, las valoraciones de los AVAD se basan en las evaluaciones de expertos, y no en las de los individuos, para estandarizar las puntuaciones entre las diversas sociedades.[94]

Análisis de rentabilidad

Comparados con los tratamientos existentes, los tratamientos nuevos y eficaces aumentan en general el gasto sanitario, incluso cuando se considere el ahorro de costes posteriores que pueden impedir. Nuestra capacidad de permitirnos todas las intervenciones asistenciales que proporcionen beneficios de salud añadidos es cada vez más limitada, por tanto, las técnicas que permiten evaluar el *valor* de las intervenciones médicas y asistenciales, es decir, que exploran sus beneficios y riesgos en relación con su coste, tienen una gran importancia, especialmente en el ejercicio de la cardiología. Los análisis de rentabilidad forman parte de esas técnicas.

Tipos de evaluación económica

El análisis de rentabilidad forma parte de una gran familia de métodos de evaluación económica que pretenden, en todos los casos, comparar «vías alternativas de acción en términos de su coste y sus consecuencias»[93] (tabla 1-7) y difieren en cuanto a las suposiciones que hacen sobre la eficacia y la forma en que la cuantifican.

El *análisis de minimización de costes* tiene como objetivo identificar la opción terapéutica que sea menos costosa, basándose en la suposición de que las intervenciones evaluadas son igualmente efectivas. Por ejemplo, en un análisis de minimización de costes se encontró que los regímenes basados en diuréticos eran menos costosos que las demás opciones terapéuticas para el tratamiento de la hipertensión sistólica aislada en ancianos, basándose en la supuesta equivalencia de diversas clases antihipertensivas.[95] Como la suposición de una eficacia y una seguridad equivalentes es poco frecuente, el análisis de minimización de costes se encuentra raras veces en la literatura médica.

El *análisis de rentabilidad* pretende identificar intervenciones con beneficios netos mayores que sus costes (es decir, beneficios − coste > 0), ya que esas intervenciones son, por definición, las que vale la pena adoptar. En tales análisis los *costes* se refieren a todos los atribuibles a la propia intervención (p. ej., el coste añadido de un medicamento nuevo) y a todos los demás recursos que se consuman (p. ej., pruebas,

TABLA 1-7 Métodos principales de evaluación económica

TIPO DE ANÁLISIS	OBJETIVOS Y SUPOSICIONES CLAVE	*Unidades de medición* COSTES	EFECTIVIDAD	MEDICIÓN
Minimización de costes	Identificar la alternativa de más bajo coste, asume opciones que son igualmente efectivas	Unidades monetarias	NA	Coste de la intervención nueva menos coste del producto de comparación
Coste-beneficio	Identificar la alternativa del máximo beneficio neto	Unidades monetarias	Unidades monetarias	Incremento escalonado de los costes de la intervención nueva frente al incremento del beneficio de la intervención nueva
Rentabilidad	Identifica la alternativa que aumenta al máximo la «salud» en función del límite presupuestario	Unidades monetarias	Unidades naturales (p. ej., años de vida ganados)	Incremento escalonado de los costes por unidad de incremento de salud (p. ej., dólares por año de vida ganado)
Coste-utilidad	Identifica la alternativa que aumenta la «utilidad» al máximo en función de los límites del presupuesto	Unidades monetarias	Estado de salud (p. ej., AVAC)	Incremento escalonado de los costes por unidad de incremento del estado de salud (p. ej., dólares por AVAC ganado)

AVAC, año de vida ajustado según la calidad; *NA,* no aplicable.

TABLA 1-8 Análisis de rentabilidad y de coste-utilidad del análisis de la PCRas y tratamiento con rosuvastatina en pacientes con concentraciones > 2 mg/l en los varones ≥ 50 años y mujeres ≥ 60 años con concentraciones de colesterol en las LDL < 130 mg/dl y sin enfermedades cardiovasculares conocidas

RESULTADO	Grupo de tratamiento: TRATAMIENTO DE REFERENCIA	Grupo de tratamiento: DETECCIÓN SISTEMÁTICA DE PCRas Y TRATAMIENTO CON ROSUVASTATINA SI ESTÁ ELEVADA	DIFERENCIA
Costes (dólares)			
Detección sistemática y tratamiento	1.032	11.366	10.334
Episodios vasculares	12.241	8.077	−4.164
Episodios adversos	6.444	8.173	1.729
Total	19.717	27.616	7.899
Eficacia			
Años de vida ganados	12,38	12,75	0,36
AVAC	10,29	10,61	0,31
Rentabilidad			
Índice del aumento de rentabilidad (dólares/años de vida ganados)	–	–	22.160 dólares
Índice incremento escalonado de los costes-utilidad (dólares/AVAC)	–	–	25.198 dólares

Todos los costes futuros y AVAC se descontaron con una tasa del 3% por año.
AVAC, año de vida ajustado según la calidad; *PCRas,* proteína C reactiva de alta densidad.
Tomado de Choudhry NK, Patrick AR, Glynn RJ, Avorn J. The cost-effectiveness of C-reactive protein testing and rosuvastatin treatment for patients with normal cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(7):784-791.

hospitalización o costes de la cirugía). Los beneficios de la intervención son los ahorros económicos derivados de los episodios que se impiden, es decir, costes que no se gastarían como consecuencia de una intervención nueva, más el valor de la mejoría resultante en la salud. En el análisis de rentabilidad el valor de la salud se expresa en términos económicos o, en otras palabras, las tasas de los episodios clínicos se convierten desde sus unidades naturales, como las vidas salvadas, en mediciones del valor económico (p. ej., dólares). Para ello, se pueden utilizar métodos que calculan el valor del tratamiento en términos del valor presente de los ahorros futuros que se ganarían por la aplicación del tratamiento, lo que se conoce como *método del capital humano,* o que evalúan o infieren cuánto estaría dispuesta una persona a pagar para evitar una enfermedad dada.[93] Al representar la salud en términos económicos el análisis de coste-beneficio facilita la comparación de las intervenciones asistenciales con las aplicadas en otros sectores de la economía, como el alojamiento o la educación. Sin embargo, cuantificar la vida es un ejercicio plagado de problemas prácticos y éticos, así que también es poco frecuente ver este tipo de análisis en la literatura médica publicada.

Los procedimientos más utilizados para evaluar el valor de una intervención asistencial son los *análisis de rentabilidad* y de *coste-utilidad.* El objetivo de esos métodos consiste en identificar el tratamiento alternativo que proporcione la máxima salud para un valor de gasto dado, o lo que es igual, que tenga el coste más bajo para un valor de salud dado. Por lo tanto, son más relevantes cuando los tratamientos difieren con respecto a los costes o a la eficacia. Esos métodos difieren solo en la forma en que cuantifican la salud, por tanto, difieren en los datos de resultados que generan (tabla 1-8). Aunque sus resultados tengan interpretaciones diferentes, en la práctica se utiliza el término general *análisis de rentabilidad* para referirse a ambos.

Los costes más relevantes en un análisis de rentabilidad comprenden los de las propias intervenciones y los costes que se producen *después* como consecuencia de los episodios clínicos que se causen o se eviten con el tratamiento.[3] Por ejemplo, al comparar la rentabilidad de dabigatrán y warfarina para el tratamiento de la fibrilación auricular habría que tener en cuenta los costes de los fármacos, el seguimiento y la asistencia de los pacientes que padezcan un accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico.[92]

En el análisis de rentabilidad se compara el *incremento escalonado de los costes* (o *costes añadidos*) debido a la nueva intervención con el *incremento escalonado de los beneficios.* Los beneficios, que incluyen los riesgos, se cuantifican en unidades naturales de salud, como años de vida ganados, casos prevenidos o reducción porcentual del colesterol en las lipoproteínas de baja densidad (LDL). El cálculo que resume el análisis de rentabilidad es una *razón incremental de la rentabilidad* (RIR), o coste-efectividad:

$$\frac{\text{Coste}_{\text{Tratamiento nuevo}} - \text{Coste}_{\text{Tratamiento antiguo}}}{\text{Efecto}_{\text{Tratamiento nuevo}} - \text{Efecto}_{\text{Tratamiento antiguo}}} = \frac{\Delta_{\text{Costes}}}{\Delta_{\text{Efecto en la salud}}}$$

Las intervenciones que tienen una RIR se consideran más rentables (es decir, el coste es menor por unidad de salud añadida). El análisis de coste-utilidad cuantifica la salud en utilidades, con mayor frecuencia mediante AVAC y, sobre esta base, se calcula una *razón incremental del coste-utilidad* (RICU):

$$\frac{\text{Coste}_{\text{Tratamiento nuevo}} - \text{Coste}_{\text{Tratamiento antiguo}}}{\text{Utilidad}_{\text{Tratamiento nuevo}} - \text{Utilidad}_{\text{Tratamiento antiguo}}} = \frac{\Delta_{\text{Costes}}}{\Delta_{\text{Utilidad}}}$$

Aunque las unidades utilizadas en el análisis de rentabilidad son fácilmente interpretables, el análisis de coste-utilidad tiene la ventaja de facilitar las comparaciones entre tratamientos que están dirigidas a afecciones completamente diferentes o que tienen efectos claramente diferentes en la cantidad y calidad de vida. Por ejemplo, se puede comparar el valor de los desfibriladores cardioversores implantables, las estatinas para la prevención primaria y la hemodiálisis en la nefropatía terminal respecto al incremento escalonado de su coste-utilidad en relación con el tratamiento de referencia.

Métodos para realizar un análisis de rentabilidad

El análisis de rentabilidad puede realizarse dentro de un estudio clínico utilizando modelos de decisión o mediante una combinación de ambos.

ANÁLISIS BASADO EN UN ESTUDIO CLÍNICO

El análisis basado en un estudio clínico recoge prospectivamente los datos económicos junto a la información necesaria para evaluar la eficacia y la seguridad de una intervención. La evaluación económica basada en un estudio clínico tiene muchos puntos fuertes. Saca partido de las ventajas de la metodología utilizada en este diseño de investigación (p. ej., la asignación aleatorizada), evalúa los costes y los efectos en las mismas poblaciones de pacientes y requiere algunas de las muchas suposiciones que se realizan a menudo al realizar el modelo de rentabilidad (que se comenta con más detalle a continuación).[96] Por el contrario, el análisis basado en un estudio no incorpora la información procedente de otras fuentes importantes, como otros estudios de intervenciones parecidas. Además, puede evaluar poblaciones de pacientes seleccionados para aumentar al máximo la validez interna del estudio y captar costes que sean específicamente obligatorios por el protocolo del estudio, pero que no reflejen la asistencia en las condicio-

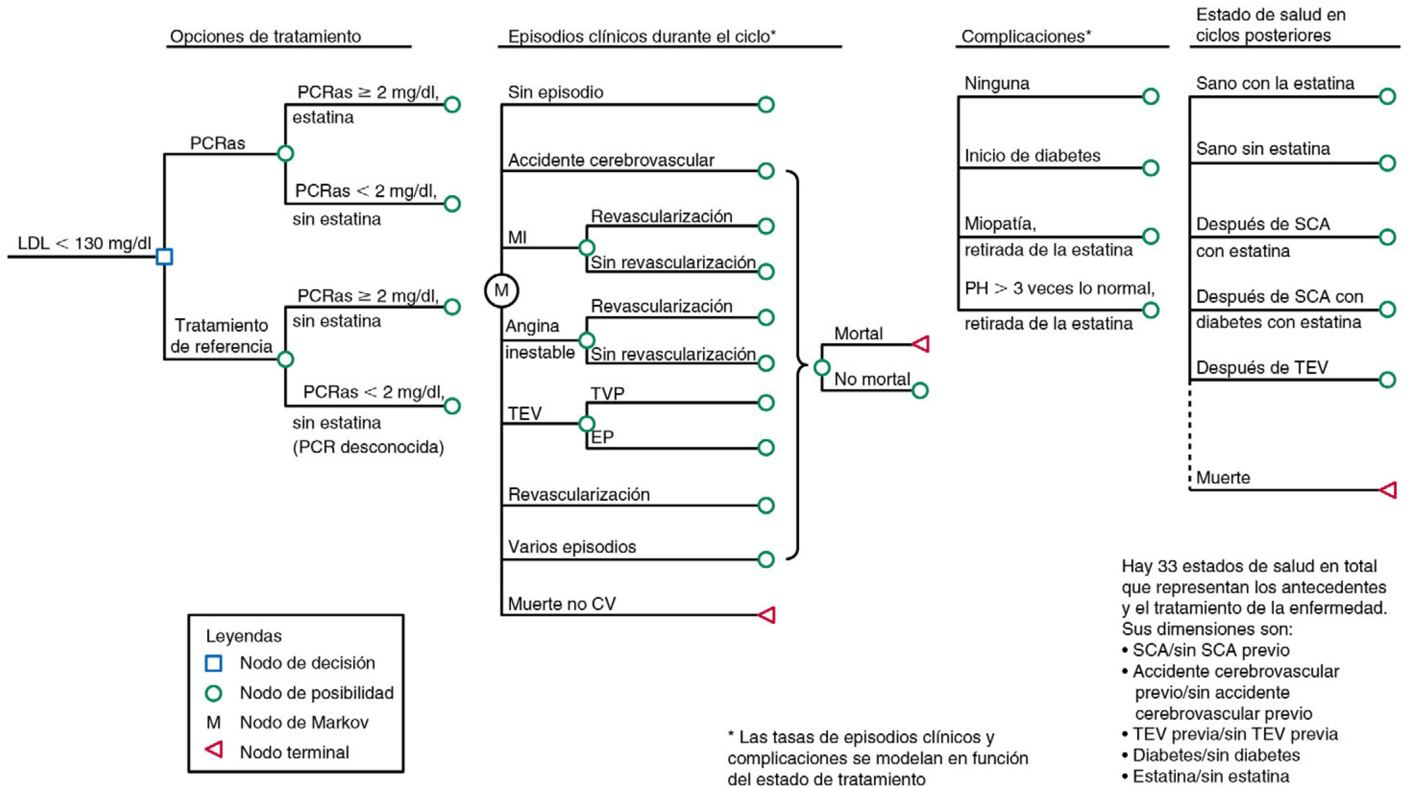


FIGURA 1-17 Estructura del modelo de rentabilidad en el que se compara la estrategia de análisis de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas) y tratamiento con rosuvastatina, si la PCRas está elevada o tratamiento de referencia en varones de 50 años y más y mujeres de 60 años y más, con concentraciones de colesterol en las lipoproteínas de baja densidad *(LDL)* menores de 130 mg/dl y sin enfermedades cardiovasculares conocidas. El modelo simula una cohorte de pacientes con una distribución de edad, sexo y puntuación de riesgo de Framingham basada en los participantes del estudio JUPITER. En cada ciclo de 1 año los pacientes pueden presentar ocho episodios clínicos posibles que dan lugar a supervivencia o muerte y una o más complicaciones. Según su estado al final del ciclo, los pacientes comienzan el ciclo de 1 año siguiente en uno de 33 estados de salud posibles. *CV,* cardiovascular; *EP,* embolia de pulmón; *IM,* infarto de miocardio; *PH,* pruebas hepáticas; *SCA,* síndrome coronario agudo; *TEV,* tromboembolia venosa; *TVP,* trombosis venosa profunda. *(Modificado de Choudhry NK, Patrick AR, Glynn RJ, Avorn J. The cost-effectiveness of C-reactive protein testing and rosuvastatin treatment for patients with normal cholesterol levels.* J Am Coll Cardiol *2011;57[7]:784-791.)*

nes habituales y, como sucede con los propios estudios, solo durante un período de seguimiento relativamente breve.[97] La varianza es a menudo mucho mayor alrededor de los componentes de coste alto, como la hospitalización, que alrededor de las tasas de episodios clínicos. Por lo tanto, los cálculos procedentes de los estudios pueden no tener potencia suficiente para generar cálculos económicos robustos.[98]

Lo ideal es que la información económica recogida prospectivamente incluya los *costes* reales en los que se incurra durante el desarrollo del estudio. En los estudios multicéntricos los costes pueden variar sustancialmente entre los distintos países, o incluso entre los centros de un país dado. Por lo tanto, es necesario disponer de los costes locales. El uso de los *cargos* basados en las facturas emitidas por médicos, hospitales, farmacias y otros proveedores a las entidades pagadoras como Medicare representa una forma simplificada de capturar los datos prospectivos, especialmente en EE. UU.[99] Su uso puede ser aceptable para establecer el impacto relativo de dos intervenciones, pero los cargos por muchos servicios se suelen establecer muy por encima de su precio real para garantizar el reembolso de todos los valores de pago. Los cargos pueden deshincharse hasta los costes reales utilizando los *índices de coste por cargo* publicados.[100]

Si no se pueden obtener los datos explícitos de los costes o cargos, la alternativa habitual consiste en cuantificar todos los recursos mayores consumidos durante la asistencia del paciente y multiplicar cada uno de ellos por su coste. En este caso, los costes se basan habitualmente en las fuentes publicadas, como las tasas de reembolso del Medicare. Por ejemplo, en una evaluación económica durante el desarrollo del estudio Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38) se comparó el uso de prasugrel y clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo midiendo las tasas de hospitalizaciones, los servicios del médico, los procedimientos y los medicamentos utilizados por los participantes en el estudio en ocho países especificados previamente, y se multiplicó el resultado por los precios ponderados derivados de poblaciones comparables en pacientes de EE. UU.[101]

ABORDAJES CON CREACIÓN DE MODELOS

Los análisis con creación de modelos utilizan técnicas analíticas de decisión, principalmente el modelado de Markov, para calcular las consecuencias clínicas y económicas de una intervención y sus productos de comparación. Esos modelos buscan descomponer una situación clínica compleja en sus componentes mediante el empleo de un *árbol de decisión.* En el árbol se representan todos los resultados probables, junto a sus consecuencias clínicas y económicas, en pacientes que se enfrentan a una decisión entre dos o más ciclos de acción alternativos, como una medicación nueva o el tratamiento de referencia.[93]

Los modelos utilizados con más frecuencia para el análisis de rentabilidad incorporan el dato de si un episodio se va a producir, y cuándo. Esos modelos de transición del estado dinámico, que se conocen como *modelos de Markov,* evalúan una cohorte de pacientes hipotética cuando evoluciona entre los estados de salud que simulan la evolución natural de la enfermedad en el tiempo (p. ej., de estar sano a tener un IM o de un estado post-IM a una ICC y, finalmente, muerte). El modelo se basa en establecer períodos de tiempo, llamados *ciclos,* que pueden ser de días, meses, años, décadas o cualquier otro período de tiempo que pueda ser relevante para la investigación. En cada ciclo, el estado de salud cambia en algunos pacientes y en otros se mantiene constante. La probabilidad de que cambie el estado de salud de los pacientes se basa en las probabilidades de transición, que dependen de los datos demográficos del paciente, de las enfermedades asociadas, del tratamiento y de otros factores clínicos. El modelo calcula el tiempo que se pasa en cada estado de salud para obtener cálculos del promedio de la esperanza de vida o de la esperanza de vida ajustada según la calidad y la media de los costes a lo largo de toda la vida. El modelo se ejecuta por separado en cada intervención que se evalúe, y este proceso genera la información necesaria para calcular el incremento escalonado de costes y sus efectos.

Por ejemplo, en la figura 1-17 se presenta un modelo de Markov utilizado para evaluar la rentabilidad de un tratamiento basado en el estudio Justification for the Use of Estatinas in Prevention: An Inter-

vention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) de rosuvastatina en pacientes con concentraciones elevadas de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas).[102] El modelo comienza eligiendo entre una estrategia de «probar y tratar» y el tratamiento de referencia en varones de 50 años de edad y mayores y mujeres de 60 años de edad y mayores con concentraciones de colesterol en las LDL menores de 130 mg/dl y sin enfermedades cardiovasculares conocidas. En cada ciclo de 1 año los pacientes pueden tener una o más complicaciones y ocho posibles episodios clínicos, con el resultado de supervivencia o muerte. Según su estado al final del ciclo, los pacientes comienzan el siguiente ciclo de 1 año en uno de los 33 posibles estados de salud.

Los datos utilizados en los modelos de la rentabilidad proceden de varias fuentes, como son los metaanálisis de estudios aleatorizados, estudios de cohortes representativas, estudios sobre la evolución natural (es frecuente utilizar el estudio de Framingham),[103] tablas de vida poblacionales y las estadísticas vitales de los EE. UU. Los modelos contemporáneos y clínicamente realistas, como el que se presenta en la figura 1-17, son muy complejos, requieren muchas decisiones sobre las fuentes adecuadas de datos e incorporan muchas suposiciones sobre los resultados del tratamiento, en especial cuando no existen datos adecuados. Aunque el impacto de esas opciones puede evaluarse mediante los análisis de sensibilidad (como se describe a continuación), la evaluación de la validez de estos modelos puede ser compleja y limita su transparencia ante los lectores no expertos.

MÉTODOS MIXTOS

Aunque los estudios aleatorizados proporcionan resultados de una validez interna muy alta, normalmente valoran tratamientos en períodos de tiempo relativamente breves e incluyen poblaciones de pacientes muy seleccionados. Por el contrario, muchos tratamientos cardiovasculares, como las estatinas, se utilizan de por vida, tienen efectos a largo plazo y se prescriben a pacientes que tienen enfermedades asociadas u otras características que les excluirían de los estudios clínicos. Con el objetivo de abordar esas carencias, para ampliar los resultados de un análisis basado en un estudio se puede definir un modelo de decisiones. Por ejemplo, en un estudio clásico de rentabilidad en el que se comparaban las estrategias trombolíticas en el infarto agudo de miocardio (IAM) para valorar la supervivencia observada a 1 año, el estudio Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries (GUSTO), se amplió la población utilizando datos de cohortes procedentes de la base de datos de enfermedades cardiovasculares de Duke y la función de supervivencia de Gompertz (fig. 1-18).[104]

Otras consideraciones sobre la metodología

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Ante las incertidumbres que rodean los cálculos incluidos en los análisis de rentabilidad se utilizan los análisis de sensibilidad para evaluar la robustez de los resultados frente a las suposiciones establecidas en el *análisis principal* o el *análisis del caso base.* Las variables que podrían influir en el modelo se modifican inicialmente de una en una aplicando un *análisis de sensibilidad univariante* entre un intervalo amplio de valores plausibles. Esos valores pueden generarse, por ejemplo, a partir de los IC al 95% de los cálculos puntuales utilizados en el análisis del caso base, de los intervalos descritos en la literatura médica o de cálculos procedentes de expertos en el tema. Por ejemplo, en la figura 1-19 se presenta el impacto de variación de las mejorías en la cantidad de tiempo que pasan los pacientes con fibrilación auricular en su intervalo objetivo del índice internacional normalizado (INR) como consecuencia de aplicar la información sobre el genotipo para guiar la posología de warfarina.[105] Este parámetro ha variado desde el 0%, o ninguna mejoría, al 30% o un control perfecto del INR. Ante al gran número de variables que se someten al análisis univariable, un *diagrama de tornado* o *gráfico de tornado* permite demostrar qué variables influirían más en los resultados de un estudio (fig. 1-20).[102]

Mediante el *análisis de sensibilidad bivariable* se alteran dos de las variables que podrían influir al mismo tiempo. Esos análisis pueden estar representados como una familia de análisis univariables. Por ejemplo, en el modelo de rentabilidad que se presenta en la figura 1-17 el análisis bivariable podría variar simultáneamente la eficacia del tratamiento y el riesgo basal del paciente (fig. 1-21).[102] Además, el análisis de sensibilidad bivariable puede presentarse en un plano con los valores posibles en los que los ejes x e y pueden representar los intervalos estudiados en cada

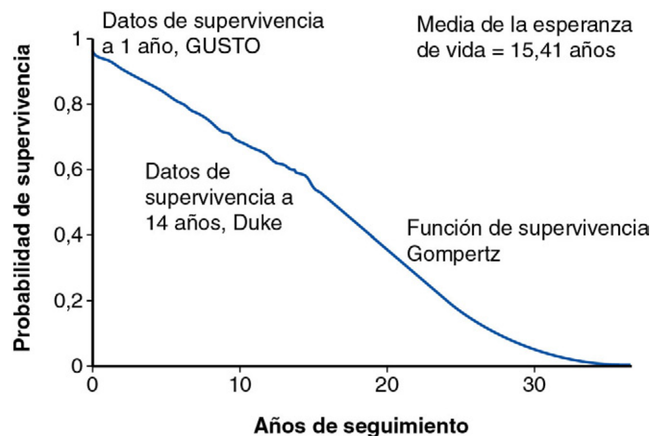


FIGURA 1-18 Probabilidad de supervivencia de los pacientes tratados con activador del plasminógeno tipo hístico utilizado en un análisis de rentabilidad que comparaba las estrategias trombolíticas para el infarto agudo de miocardio. La curva consta de tres partes: el patrón de supervivencia en el primer año después del tratamiento en el estudio Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO), datos de otros 14 años en supervivientes de infarto de miocardio en la base de datos de enfermedades cardiovasculares de Duke y una función paramétrica de supervivencia Gompertz ajustada para coincidir con los datos de supervivencia empíricos a los 10 y 15 años de seguimiento. *(Tomado de Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, et al. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction.* N Engl J Med *1995;332:1418-1424.)*

una de las dos variables que se evalúan, con una zona sombreada que indica las estrategias preferidas para un par dado de valores de los parámetros (fig. 1-22).[106]

En el *análisis de sensibilidad probabilístico,* también conocido como *simulaciones de Monte Carlo,* se modifican varios parámetros al mismo tiempo. Los intervalos y las distribuciones se asignan a cada variable que influye en un análisis. Normalmente, estos análisis ejecutan entre 1.000 y 10.000 simulaciones en las que se extrae un valor diferente para cada parámetro a partir de su distribución particular. A partir de este dato se pueden calcular el valor medio de rentabilidad y el IC al 95% para todas las simulaciones. El cálculo del incremento escalonado de los costes y de la efectividad que procede de cada simulación se puede representar visualmente (fig. 1-23).[102] En estos gráficos se pueden añadir los umbrales de rentabilidad y se puede calcular el número de simulaciones que quedarían por debajo del valor asignado.

PERSPECTIVA

Son muchos los organismos, como hospitales, organizaciones sanitarias, proveedores de asistencia sanitaria, pacientes o la sociedad en su conjunto, que pueden obtener beneficios o incurrir en gastos por la aplicación de una intervención. Cada uno de ellos puede elaborar las proyecciones de costes desde la perspectiva de su propio «silo» en particular y, por lo tanto, puede darse un choque de intereses. Por ejemplo, si se acorta la estancia hospitalaria de un paciente se beneficiará el hospital, ya que el pago de las compañías de seguros es prospectivo (mediante la aplicación de los grupos de diagnóstico relacionado) y similar con independencia de la duración de la estancia. Para el paciente, permanecer en el hospital puede representar una ventaja económica, ya que se evitarían muchos gastos corrientes como el gasto de la asistencia domiciliaria. Aunque cada entidad puede encontrar muy útil el análisis de rentabilidad para definir la asignación racional de los recursos desde su propia perspectiva, en general se recomienda aplicar una perspectiva social más amplia para garantizar la comparabilidad entre los análisis.[107]

ACTUALIZACIÓN DE COSTES

La *actualización de costes* es un método que se utiliza para equilibrar los costes presentes y futuros.[108-111] Tanto en la economía como en la vida, los beneficios y las adversidades futuros no se valoran de la misma forma que los beneficios y las adversidades presentes. En general, el dinero que se gaste ahora para obtener beneficios es más valioso que el que se gaste en el futuro. El método que se utiliza para equilibrar el tiempo consiste en la *actualización de costes,* tanto de los costes

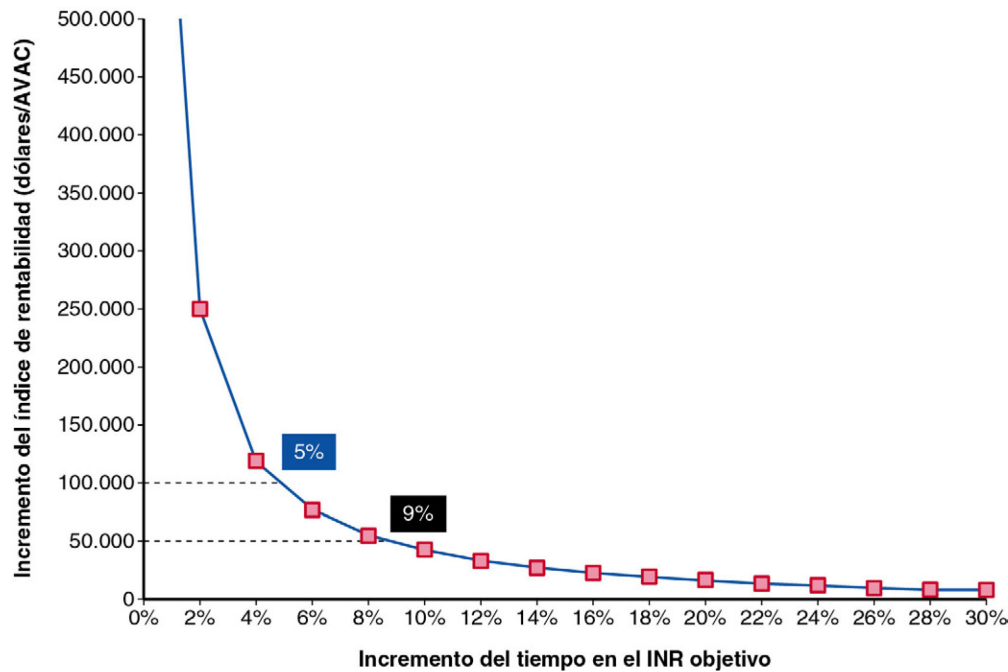


FIGURA 1-19 Análisis de sensibilidad univariable del impacto de la mejora en el control de la anticoagulación utilizando la administración de warfarina basada en el genotipo en la rentabilidad de esta estrategia de tratamiento comparada con la administración de warfarina basada en un algoritmo. El eje *x* presenta la cantidad añadida de tiempo que pasan los pacientes dentro de su índice internacional normalizado *(INR)* objetivo como consecuencia de la genotipificación. El eje *y* presenta el índice del aumento de rentabilidad de la estrategia. La rentabilidad mejora a medida que aumenta el intervalo objetivo. Para unos umbrales de rentabilidad de 50.000 y 100.000 dólares por año de vida ajustado según la calidad *(AVAC)* la administración guiada por el estudio genético sería rentable si aumentase la proporción de tiempo que los pacientes pasan en su intervalo de INR objetivo en 9 o más puntos porcentuales o se sumasen 5 o más puntos porcentuales, respectivamente. *(Modificado de Patrick AR, Avorn J, Choudhry NK. Cost-effectiveness of genotype-guided warfarin dosing for patients with atrial fibrillation.* Circ Cardiovasc Qual Outcomes *2009;2:429-436.)*

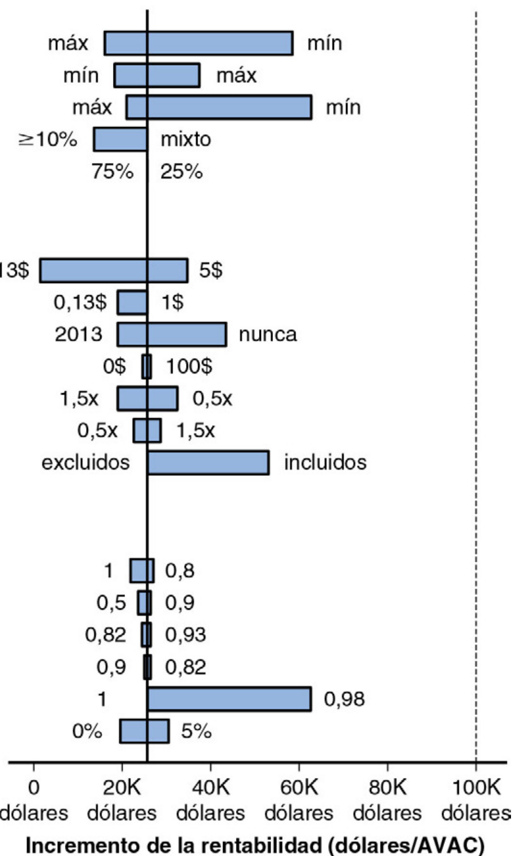


FIGURA 1-20 Análisis de sensibilidad univariable de las variables incluidas en un modelo de rentabilidad del estudio de la proteína C reactiva de alta sensibilidad *(PCRas)* y tratamiento con rosuvastatina en pacientes con concentraciones elevadas («analizar y tratar») basado en los resultados del estudio Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). Cada barra representa el índice del aumento de rentabilidad de la estrategia a analizar y tratar para diversas suposiciones relacionadas con el parámetro mencionado. La *línea vertical* representa la situación en la que todos los parámetros se encuentran en los valores de su caso base, que se indica entre paréntesis. *Para los efectos de la estatina, «mín» y «máx» representan los efectos más débiles y más fuertes basados en el intervalo de confianza al 95% de los cálculos puntuales observados en el estudio JUPITER. En cuanto a la duración de los efectos del tratamiento, «mín» representa la situación en la que se suponía que los efectos de la estatina del estudio JUPITER persistían durante 5 años solo y «máx» representa los efectos completos del tratamiento y se suponía que persistían durante 25 años y después iban disminuyendo en los 10 años siguientes. **Los valores representan múltiplos de los valores del caso base. ***Las utilidades se calcularon multiplicando las utilidades del episodio específico con las utilidades específicas de la edad para los sujetos sanos. *AVAC,* año de vida ajustado según la calidad. *(Modificado de Choudhry NK, Patrick AR, Glynn RJ, Avorn J. The cost-effectiveness of C-reactive protein testing and rosuvastatin treatment for patients with normal cholesterol levels.* J Am Coll Cardiol *2011;57[7]:784-791.)*

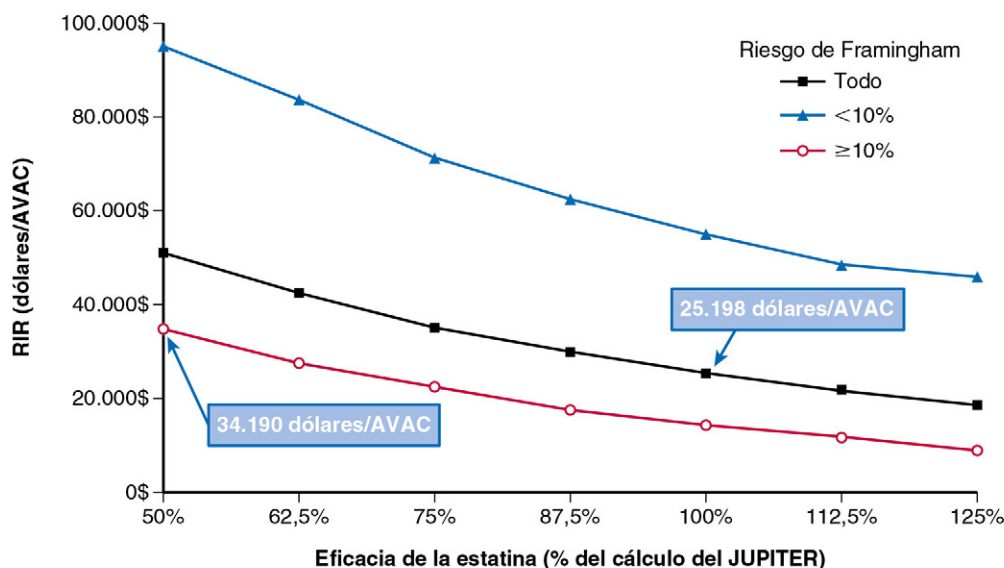


FIGURA 1-21 Impacto de la eficacia de la estatina y del riesgo basal del paciente (es decir, riesgo de Framingham) en la rentabilidad del análisis de la proteína C reactiva *(PCRas)* y del tratamiento con rosuvastatina si la PCRas está elevada en varones de 50 años y mayores y mujeres de 60 años y mayores con concentraciones de colesterol en las lipoproteínas de baja densidad de 130 mg/dl o menores y sin enfermedades cardiovasculares conocidas. Los *cuadrados negros* representan el impacto de variar la eficacia de la estatina en toda la población del estudio (basada en el estudio Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin [JUPITER]). Los *círculos* y los *rombos* representan el impacto de modificar el efecto del tratamiento y la población objetivo. *AVAC,* año de vida ajustado según la calidad; *RIR,* razón incremental de la rentabilidad. *(Modificado de Choudhry NK, Patrick AR, Glynn RJ, Avorn J. The cost-effectiveness of C-reactive protein testing and rosuvastatin treatment for patients with normal cholesterol levels.* J Am Coll Cardiol *2011;57[7]:784-791.)*

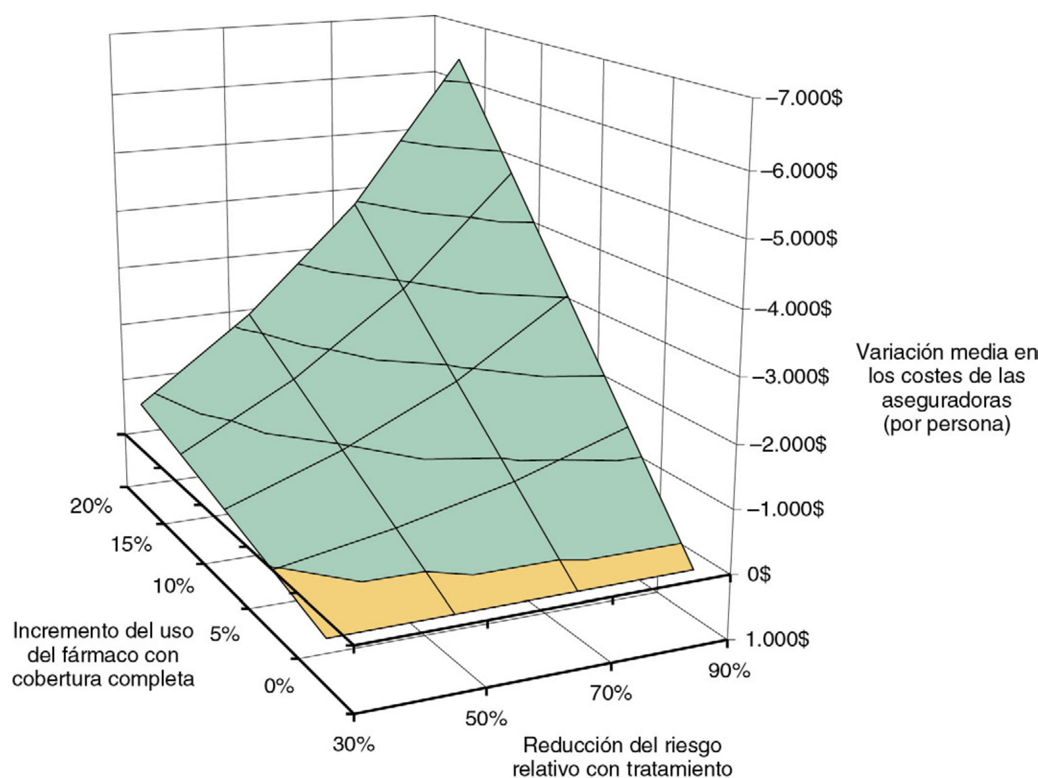


FIGURA 1-22 Gráfico de sensibilidad de dos vías de un análisis de rentabilidad de proporcionar la cobertura completa con el fármaco para la prevención secundaria a pacientes después del infarto de miocardio. En el análisis se calcula el impacto que tendría en el coste de las aseguradoras si se variase simultáneamente el efecto calculado del tratamiento farmacológico en las tasas de episodios (es decir, la reducción relativa con el tratamiento) y la variación del incremento escalonado en la utilización del fármaco que podría obtenerse si la cobertura fuese completa. La *zona verde* representa el conjunto de valores para los cuales la estrategia de cobertura completa consigue ahorro de costes en comparación con la cobertura de referencia. *(Modificado de Choudhry NK, Avorn J, Antman EM, et al. Should patients receive secondary prevention medications for free after a myocardial infarction? An economic analysis.* Health Aff (Millwood) *2007;26:186-194.)*

como de la eficacia futuros. Se recomienda aplicar un descuento del 3% por año de cada elemento futuro (reflejando el rendimiento medio de las inversiones públicas), aunque en muchos análisis en el pasado se ha aplicado un 5% anual. Como los tiempos de presentación de los costes y los beneficios de una intervención en particular son variables, el impacto del descuento también varía. En caso de un tratamiento farmacológico a largo plazo (p. ej., para la hipertensión), los costes son relativamente uniformes en el tiempo (p. ej., coste del fármaco, pruebas diagnósticas intermitentes y complicaciones) y los beneficios son tardíos. En una intervención quirúrgica o un procedimiento, el coste inicial es grande, con costes a largo plazo mucho más reducidos, y los beneficios se observan inmediatamente. Con este método, la inversión inicial se recupera con el tiempo. Aunque la rentabilidad global de ambos tipos de intervenciones médicas pueda ser comparable, la tasa

de descuento mayor tiene más de un efecto en la devaluación de los beneficios de la prevención porque esos beneficios se presentan en un futuro más lejano.

HORIZONTE DE TIEMPO

El horizonte de tiempo de un análisis de rentabilidad se refiere al intervalo de tiempo durante el cual se valoran los beneficios y costes. El modelo deberá ampliarse lo suficiente en el futuro para capturar todos los efectos mayores de una intervención, tanto deseados como no deseados.[112] En el caso de las enfermedades cardiovasculares, esto significa con frecuencia que los pacientes se pueden seguir hasta su muerte, entonces en el análisis se aplica el *horizonte de tiempo vital.* La elección del horizonte de tiempo, que es distinto de la duración supuesta del efecto del tratamiento, puede influir muchísimo en los cálculos de rentabilidad (fig. 1-24).[113] Sin embargo, cuando se utiliza una tasa de descuento positiva el impacto que tiene ampliar el horizonte de tiempo después de un punto determinado tendrá poco efecto en los resultados del estudio, ya que los efectos en la salud y los costes del futuro lejano tendrán poco valor en el presente.[112] En algunos casos, o desde ciertas perspectivas, los horizontes a corto plazo pueden ser muy relevantes. Por ejemplo, cuando se considera el impacto de la modificación de la generosidad de la cobertura del seguro para los medicamentos cardiovasculares puede ser interesante aplicar un horizonte breve (3 años) desde la perspectiva de las compañías de seguros en EE. UU., debido a la frecuencia con la que los pacientes cambian las coberturas de su seguro.[106,114]

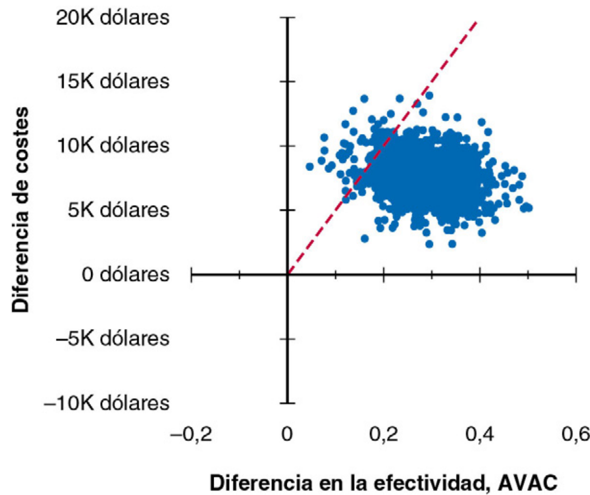


FIGURA 1-23 Análisis probabilístico basado en el modelo de rentabilidad presentado en la figura 1-17. Cada punto representa el incremento escalonado de los costes y la efectividad de una estrategia de analizar y tratar frente a la asistencia de referencia para una simulación en la que se obtengan muestras de los valores de cada variable en el modelo de un intervalo de sensibilidad definido. En este análisis, el 94% de las simulaciones de rentabilidad se sitúan por debajo del umbral de lo que se estaría dispuesto a pagar de 50.000 dólares por año de vida ajustado según la calidad *(AVAC),* representado por la *línea roja discontinua. (Modificado de Choudhry NK, Patrick AR, Glynn RJ, Avorn J. The cost-effectiveness of C-reactive protein testing and rosuvastatin treatment for patients with normal cholesterol levels.* J Am Coll Cardiol *2011;57[7]:784-791.)*

Cómo definir cuándo es rentable un tratamiento

El objetivo del análisis de rentabilidad es informar de si el valor que representa una intervención nueva es adecuado para la inversión y de si, en consecuencia, cabría adoptar las decisiones tomadas en la práctica. En principio, un análisis de dos intervenciones que difieren con respecto tanto a la eficacia como a los costes puede tener cuatro resultados posibles (tabla 1-9). Si la intervención nueva es más efectiva y menos costosa que el tratamiento de referencia (es decir, mejora la salud y reduce el gasto) se denomina estrategia *dominante* y debería adoptarse casi siempre. Si, por el contrario, el tratamiento nuevo incrementa los costes y consigue resultados peores, se considera una estrategia *dominada* y debería abandonarse. En las sociedades industrializadas las intervenciones que proporcionan una salud de menor calidad raras veces se consideran válidas, aunque reduzcan los costes.

La mayoría de las nuevas tecnologías aportan un valor añadido a la salud con un aumento del gasto (v. tabla 1-9). El umbral en el que el valor del gasto añadido representa una actuación rentable ha sido motivo de un intenso debate durante decenios y, en general, guarda relación con el *umbral de rentabilidad* de una sociedad dada. Este umbral varía en cada situación y depende de la importancia que le conceda el responsable de la toma de decisiones (es decir, el paciente, la compañía de seguros o la sociedad en su conjunto),[3] de la evaluación y la percepción del riesgo[115] y de las limitaciones presupuestarias propias.

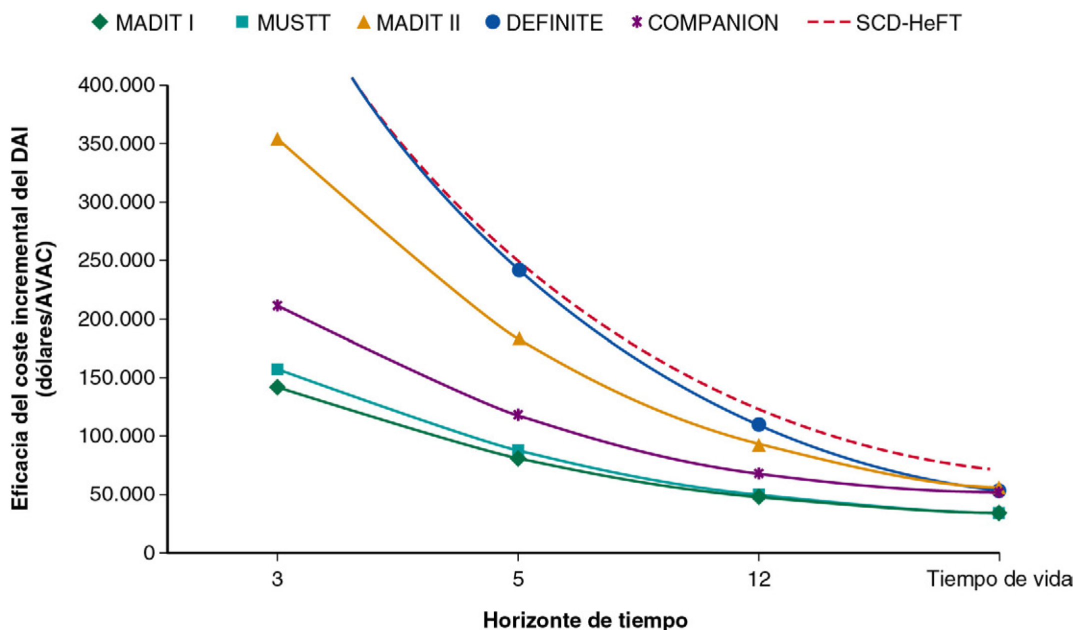


FIGURA 1-24 Variación del incremento escalonado de los costes-efectividad de la implantación profiláctica de un desfibrilador automático implantable *(DAI),* indicando las variaciones en el horizonte de tiempo de la efectividad del DAI en la prevención de la muerte súbita. Se muestran los resultados de seis estudios en los que se encontró que el DAI era eficaz. En el eje *x* se muestra el horizonte de tiempo del análisis, que también es la duración de la reducción de la mortalidad relacionada con el DAI, después de la cual ya no hay beneficios, y en el eje *y* se muestra la rentabilidad. *COMPANION,* Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure trial; *DEFINITE,* Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation trial; *MADIT,* Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial; *MUSTT,* Multicenter Unsustained Tachycardia Trial; *SCD-HeFT,* Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial. *(Modificado de Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators.* N Engl J Med *2005;353:1471-1480.)*

TABLA 1-9 Umbrales para determinar si un tratamiento nuevo representa un valor adecuado y debería ser adoptado en relación con otro tratamiento existente

COMPARADO CON LOS TRATAMIENTOS EXISTENTES	MEJORES RESULTADOS	PEORES RESULTADOS
Reduce los costes	Sí (estrategia dominante)	Probablemente no
Incrementa los costes	Puede ser (basado en el índice rentabilidad/utilidad)	No (estrategia dominada)

Cuadro 1-4 Cómo utilizar un análisis económico

¿Los resultados son válidos?
¿Las recomendaciones tuvieron en cuenta todos los grupos de pacientes, opciones terapéuticas y posibles resultados relevantes?
- ¿Los investigadores adoptaron una perspectiva suficientemente amplia?
- ¿Los resultados se describen por separado para los subgrupos relevantes de pacientes?

¿Hay una revisión sistemática y un resumen de las evidencias que unen las opciones a los resultados en cada pregunta relevante?
- ¿Los costes se midieron con precisión?
- ¿Los investigadores consideraron la oportunidad de los costes y las consecuencias?

¿Cómo puedo aplicar los resultados a la asistencia de mis pacientes?
¿Los beneficios del tratamiento compensan los riesgos y los costes?
¿Puedo esperar costes parecidos en mis condiciones?
¿Cuáles son los resultados?
¿Cuáles fueron el incremento escalonado de los costes y los efectos de cada estrategia?
¿El incremento escalonado de los costes y los efectos fueron diferentes entre los subgrupos?
¿Cuánto modifica los resultados el margen de incertidumbre?

Tomado de Drummond M, Goeree R, Moayyedi P, Levine M. Economic analysis. En: Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ, editors: *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice,* 2nd ed, New York, 2008, McGraw-Hill, p. 627.

Es frecuente encontrar en la literatura médica un umbral de 50.000 dólares a 100.000 dólares por AVAC, pero realmente no tiene una base teórica suficiente.[116] Se cree que este valor reflejaba la rentabilidad de la diálisis hace varios decenios, pero la cifra se acerca a más de 120.000 dólares por AVAC cuando se aplica la inflación hasta los valores actuales.[3] En EE. UU. las intervenciones sanitarias más modernas ofrecen índices de coste-utilidad de entre 109.000 y 297.000 dólares por AVAC,[117] mientras que en el Reino Unido, donde la rentabilidad es uno de los factores que se evalúan explícitamente cuando se toman decisiones sobre una cobertura, se considera que un umbral de 20.000 a 30.000 libras esterlinas por AVAC representa en general un valor adecuado.[97] Por su parte, la OMS recomienda un valor umbral que corresponda a tres veces el producto interior bruto del país, que equivaldría a umbrales de entre 5.000 a 120.000 dólares por AVAC.[118]

Cómo leer una evaluación económica

Existe una serie de preguntas prácticas que se deberían hacer los lectores cuando valoran un análisis de rentabilidad como el que se presenta en el cuadro 1-4.[119] Para determinar si el análisis proporciona una evaluación válida del valor de una intervención, en primer lugar el lector debe estar convencido de que se evaluaron todas las estrategias clínicas relevantes y de que el análisis las consideró desde la perspectiva u opinión adecuadas, a menudo aplicando esencialmente la perspectiva de la sociedad. Deben haberse identificado todos los resultados clínicos y económicos relevantes como, por ejemplo, los costes derivados de la pérdida de productividad, si fueran relevantes y se calculasen correctamente.[119] Los resultados deberían presentarse como cálculos del incremento escalonado de los costes y de los efectos de las intervenciones que se estén valorando, y en caso de análisis de rentabilidad y de coste-utilidad se presentará la relación entre ambos. Asimismo, se presentarán los resultados de los subgrupos importantes de pacientes y, por último, debe haberse realizado el análisis de sensibilidad adecuado, que se presentará para identificar los factores que pudieran haber influido en los resultados.[120]

Para determinar si los resultados son aplicables a las condiciones prácticas del responsable de la toma de decisiones nos basaremos en si cabe esperar razonablemente resultados clínicos parecidos a los encontrados en el análisis y en si los cálculos de los costes absolutos y relativos son comparables en términos generales.[120] Por último, como hemos comentado en la sección precedente, si comparamos los resultados frente a un umbral de rentabilidad apropiado podremos determinar si los beneficios añadidos del tratamiento compensan el incremento escalonado de daños y de costes.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Web site. Accessed Feb 7, 2011 at www.who.int/en.
2. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(8):933-944.
3. Owens DK, Qaseem A, Chou R, Shekelle P. High-value, cost-conscious health care: concepts for clinicians to evaluate the benefits, harms, and costs of medical interventions. *Ann Intern Med* 2011;154(3):174-180.
4. Sox HC. Comparative effectiveness research: a progress report. *Ann Intern Med* 2010;153(7):469-472.
5. Wong JB, Mulrow C, Sox HC. Health policy and cost-effectiveness analysis: yes we can. Yes we must. *Ann Intern Med* 2009;150(4):274-275.
6. Gibbons RJ, Gardner TJ, Anderson JL, et al. The American Heart Association's principles for comparative effectiveness research: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;119(22):2955-2962.
7. Wilensky GR. Cost-effectiveness information: yes, it's important, but keep it separate, please! *Ann Intern Med* 2008;148(12):967-968.
8. Antman EM. Evidence and education. *Circulation* 2011;123:681-685.
9. Gibbons RJ, Smith S, Antman E. American College of Cardiology/American Heart Association clinical practice guidelines: Part I: where do they come from? *Circulation* 2003;107(23):2979-2986.
10. Jong P, Gong Y, Liu PP, et al. Care and outcomes of patients newly hospitalized for heart failure in the community treated by cardiologists compared with other specialists. *Circulation* 2003;108(2):184-191.
11. Cook NL, Ayanian JZ, Orav EJ, Hicks LS. Differences in specialist consultations for cardiovascular disease by race, ethnicity, gender, insurance status, and site of primary care. *Circulation* 2009;119(18):2463-2470.
12. Williams SC, Schmaltz SP, Morton DJ, Koss RG, Loeb JM. Quality of care in U.S. hospitals as reflected by standardized measures, 2002-2004. *N Engl J Med* 2005;353(3):255-264.
13. Gauvreau K. Hypothesis testing: proportions. *Circulation* 2006;114(14):1545-1548.
14. Vandenbroucke JP. STREGA, STROBE, STARD, SQUIRE, MOOSE, PRISMA, GNOSIS, TREND, ORION, COREQ, QUOROM, REMARK … and CONSORT: for whom does the guideline toll? *J Clin Epidemiol* 2009;62(6):594-596.
15. Grimes DA, Schulz KF. Refining clinical diagnosis with likelihood ratios. *Lancet* 2005;365(9469):1500-1505.
16. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*, 7th ed., Pacific Grove, CA, 2010, Duxbury Press.
17. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 2007;115(7):928-935.
18. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;122(25):e584-e636.
19. Antman EM. Design and conduct of clinical trials. In Bonow RO, Libby P, Mann DL, Zipes DP (eds): *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*, 9th ed. Philadelphia, 2011, Saunders Elsevier.
20. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The CAST Investigators. *N Engl J Med* 1989;321:406-412.
21. Gibbons RJ, Smith SC Jr, Antman E. American College of Cardiology/American Heart Association clinical practice guidelines. Part II: evolutionary changes in a continuous quality improvement project. *Circulation* 2003;107(24):3101-3107.
22. Cleophas TJ, Zwinderman AH. Meta-analysis. *Circulation* 2007;115(22):2870-2875.
23. Taekman JM, Stafford-Smith M, Velazquez EJ, et al. Departures from the protocol during conduct of a clinical trial: a pattern from the data record consistent with a learning curve. *Qual Saf Health Care* 2010;19(5):405-410.
24. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(11):1045-1057.
25. Behrman RE, Benner JS, Brown JS, et al. Developing the sentinel system—a national resource for evidence development. *N Engl J Med* 2011;364:498-499.
26. Hamburg MA. Shattuck lecture: innovation, regulation, and the FDA. *N Engl J Med* 2010;363(23):2228-2232.
27. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of clinical trials*, 4th ed., New York, 2010, Springer.
28. Clarke GM, Anderson CA, Pettersson FH, et al. Basic statistical analysis in genetic case-control studies. *Nat Protoc* 2011;6(2):121-133.
29. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics. 2010. Available at http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201790.pdf. Accessed Feb 7, 2011.
30. Mehta C, Gao P, Bhatt DL, et al. Optimizing trial design: sequential, adaptive, and enrichment strategies. *Circulation* 2009;119(4):597-605.
31. Miller FG, Joffe S. Equipoise and the dilemma of randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2011;364(5):476-480.
32. DAMOCLES Study Group. A proposed charter for clinical trial data monitoring committees: helping them to do their job well. *Lancet* 2005;365(9460):711-722.

33. DeMets DL, Pocock SJ, Julian DG. The agonising negative trend in monitoring of clinical trials. *Lancet* 1999;354(9194):1983-1988.
34. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-1151.
35. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA* 2009;301(8):831-841.
36. Sim I, Carini S, Tu S, et al. The human studies database project: federating human studies design data using the ontology of clinical research. *AMIA Summits Transl Sci Proc* 2010;Mar 1:51-55.
37. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001-2015.
38. Matlock DD, Peterson PN, Heidenreich PA, et al. Regional variation in the use of implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention: results from the national cardiovascular data registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4(1):114-121.
39. Stanley K. Design of randomized controlled trials. *Circulation* 2007;115(9):1164-1169.
40. Cole P, Beamer A, McGowan N, et al. Efficacy and safety of perhexiline maleate in refractory angina: a double-blind placebo-controlled clinical trial of a novel antianginal agent. *Circulation* 1990;81:1260-1270.
41. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med* 1993;329(1):1-7.
42. Smith T. Digoxin in heart failure. *N Engl J Med* 1993;329:51-53.
43. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336(8):525-533.
44. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: a randomized, 2×2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non–ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. *Am Heart J* 2008;156(6):1080-1088, e1081.
45. Fuster V. Fine-tuning therapy for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363(10):976-977.
46. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: Non-Inferiority Clinical Trials, 2010. Available at http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM202140.pdf. Accessed Feb 7, 2011.
47. Fleming TR. Current issues in non-inferiority trials. *Stat Med* 2008;27(3):317-332.
48. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, et al. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA* 2006;295(10):1152-1160.
49. DeMets DL, Califf RM. Lessons learned from recent cardiovascular clinical trials: part I. *Circulation* 2002;106(6):746-751.
50. Micheel CM, Ball JR, (eds): *Evaluation of Surrogate Endpoints and Biomarkers in Chronic Disease. Institute of Medicine Consensus Report*, Washington, DC, 2010, National Academies Press.
51. Davis RB, Mukamal KJ. Hypothesis testing: means. *Circulation* 2006;114(10):1078-1082.
52. Rao SR, Schoenfeld DA. Survival methods. *Circulation* 2007;115(1):109-113.
53. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Guidance for Clinical Trial Sponsors: Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees, 2006. Available at http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/01d-0489-gdl0003.pdf. Accessed Feb 7, 2011.
54. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: E9 Statistical Principles for Clinical Trials, 1998. Available at http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073137.pdf. Accessed Feb 7, 2011.
55. Ware J, Muller J, Braunwald E. The futility index: an approach to the cost-effective termination of randomized clinical trials. *Am J Med* 1985;78:635-643.
56. Ellenberg SS, Fleming TR, DeMets DL. *Responsibilities of the Data Monitoring Committee and motivating illustrations. Data monitoring committees in clinical trials: a practical perspective*, Chichester, UK, 2002, John Wiley & Sons, pp 19-43.
57. DeMets DL, Furberg CD, Friedman LM. *Data monitoring in clinical trials: a case studies approach*, New York, 2006, Springer.
58. Pocock SJ. When (not) to stop a clinical trial for benefit. *JAMA* 2005;294(17):2228-2230.
59. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA* 2005;294(17):2203-2209.
60. Bassler D, Montori VM, Briel M, Glasziou P, Guyatt G. Early stopping of randomized clinical trials for overt efficacy is problematic. *J Clin Epidemiol* 2008;61(3):241-246.
61. Jones HE, Ohlssen DI, Neuenschwander B, Racine A, Branson M. Bayesian models for subgroup analysis in clinical trials. *Clin Trials* 2011;8(2):129-143.
62. Normand SL. Some old and some new statistical tools for outcomes research. *Circulation* 2008;118(8):872-884.
63. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Office of the Commissioner (OC), Good Clinical Practice Program (GCPP). Guidance for Sponsors, Clinical Investigators, and IRBs: Data Retention When Subjects Withdraw from FDA-Regulated Clinical Trials, 2008. Available at http://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm126489.pdf. Accessed Feb 7, 2011.
64. Fleming TR. Addressing missing data in clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154(2):113-117.
65. National Research Council, Panel on Handling Missing Data in Clinical Trials. *The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials*, Washington, DC, 2010, National Academies Press.
66. Kassai B, Gueyffier F, Boissel JP, et al. Absolute benefit, number needed to treat and gain in life expectancy: which efficacy indices for measuring the treatment benefit? *J Clin Epidemiol* 2003;56(10):977-982.
67. Bucher H, Weinbacher M, Gyr K. Influence of method of reporting study results on decision of physicians to prescribe drugs to lower cholesterol concentration. *Br Med J* 1994;309:761-764.
68. Antman EM, DeMets DL, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation* 2005;112:759-770.
69. Rothwell PM, Mehta Z, Howard SC, et al. Treating individuals 3: from subgroups to individuals: general principles and the example of carotid endarterectomy. *Lancet* 2005;365(9455): 256-265.
70. Lagakos SW. The challenge of subgroup analyses—reporting without distorting. *N Engl J Med* 2006;354(16):1667-1669.
71. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *PLoS Med* 2010;7(3):31000251.
72. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283(15):2008-2012.
73. Braunwald E, Antman E, Beasley J, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non–ST-segment elevation myocardial infarction: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *Circulation* 2002;106:1893-1900.
74. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355(9219):1936-1942.
75. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol* 2011;64(2):163-171.
76. Knottnerus JA, Tugwell P. Ongoing innovation in meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2011;64(2): 117-118.
77. Bagos PG, Nikolopoulos GK. Generalized least squares for assessing trends in cumulative meta-analysis with applications in genetic epidemiology. *J Clin Epidemiol* 2009;62(10):1037-1044.
78. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts: treatments for myocardial infarction. *JAMA* 1992;268(2):240-248.
79. Berkey CS, Mosteller F, Lau J, Antman EM. Uncertainty of the time of first significance in random effects cumulative meta-analysis. *Control Clin Trials* 1996;17(5):357-371.
80. Morton SC, Adams JL, Suttorp MJ, Shekelle PG. Meta-regression Approaches: *What, Why, When, and How?* Technical Review 8 (Prepared by Southern California-RAND Evidence-based Practice Center under Contract No 290-97-0001). AHRQ Publication No. 04-0033. Rockville, MD, 2004, Agency for Healthcare Research and Quality.
81. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295(13):1519-1530.
82. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002;324(7329):71-86.
83. Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. FTT Collaborative Group. *Lancet* 1994;343: 311-322.
84. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: an overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-570.
85. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTT). Available at http://www.ctsu.ox.ac.uk/projects/ctt. Accessed Feb 7, 2011.
86. Lewin S, Lavis JN, Oxman AD, et al. Supporting the delivery of cost-effective interventions in primary health-care systems in low-income and middle-income countries: an overview of systematic reviews. *Lancet* 2008;372(9642):928-939.
87. Keirns CC, Goold SD. Patient-centered care and preference-sensitive decision making. *JAMA* 2009;302(16):1805-1806.
88. Institute of Medicine. *Initial National Priorities for Comparative Effectiveness Research*, Washington, DC, 2009, Institute of Medicine.
89. Luce BR, Kramer JM, Goodman SN, et al. Rethinking randomized clinical trials for comparative effectiveness research: the need for transformational change. *Ann Intern Med* 2009;151(3):206-209.
90. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *Br Med J* 2003;326(7387):472.
91. Schneeweiss S. Developments in post-marketing comparative effectiveness research. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82(2):143-156.
92. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2011;154(1):1-11.
93. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programs*, Oxford, UK, 1997, Oxford University Press.
94. Gold MR, Stevenson D, Fryback DG. HALYs and QALYs and DALYs, oh my: similarities and differences in summary measures of population health. *Annu Rev Public Health* 2002;23:115-134.
95. Chen GJ, Ferrucci L, Moran WP, Pahor M. A cost-minimization analysis of diuretic-based antihypertensive therapy reducing cardiovascular events in older adults with isolated systolic hypertension. *Cost Eff Resour Alloc* 2005;3(1):2.
96. Mark DB, Hlatky MA. Medical economics and the assessment of value in cardiovascular medicine: part I. *Circulation* 2002;106(4):516-520.
97. Appleby J, Devlin N, Parkin D. NICE's cost effectiveness threshold. *Br Med J* 2007;335(7616):358-359.
98. Drummond MF, Davies L. Economic analysis alongside clinical trials: revisiting the methodological issues. *Int J Technol Assess Health Care* 1991;7(4):561-573.
99. Finkler SA. The distinction between cost and charges. *Ann Intern Med* 1982;96(1):102-109.
100. Heidenreich PA, Masoudi FA, Maini B, et al. Echocardiography in patients with suspected endocarditis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 1999;107(3):198-208.
101. Mahoney EM, Wang K, Arnold SV, et al. Cost-effectiveness of prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary intervention: results from the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction TRITON-TIMI 38. *Circulation* 2010;121(1):71-79.
102. Choudhry NK, Patrick AR, Glynn RJ, Avorn J. The cost-effectiveness of C-reactive protein testing and rosuvastatin treatment for patients with normal cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(7):784-791.
103. Weintraub WS, Mahoney EM, Lamy A, et al. Long-term cost-effectiveness of clopidogrel given for up to one year in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(6):838-845.
104. Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, et al. Cost-effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332(21):1418-1424.
105. Patrick AR, Avorn J, Choudhry NK. Cost-effectiveness of genotype-guided warfarin dosing for patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2(5):429-436.

106. Choudhry NK, Avorn J, Antman EM, Schneeweiss S, Shrank WH. Should patients receive secondary prevention medications for free after a myocardial infarction? An economic analysis. *Health Aff (Millwood)* 2007;26(1):186-194.
107. Russell LB, Gold MR, Siegel JE, Daniels N, Weinstein MC. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 1996;276(14): 1172-1177.
108. Kupersmith J, Holmes-Rovner M, Hogan A, Rovner D, Gardiner J. Cost-effectiveness analysis in heart disease, Part I: general principles. *Prog Cardiovasc Dis* 1994;37(3):161-184.
109. Detsky AS, Naglie IG. A clinician's guide to cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1990;113(2):147-154.
110. Sox HC, Blatt MA, Higgins MC, et al. *Medical decision making*, Stoneham, MA, 1988, Butterworth.
111. Kuntz KM, Tsevat J, Weinstein MC, Goldman L. Expert panel vs decision-analysis recommendations for postdischarge coronary angiography after myocardial infarction. *JAMA* 1999;282(23):2246-2251.
112. Gold MR, Siegel JE, Russel L, Weinstein MC. *Cost-effectiveness in health and medicine*, Oxford, UK, 1996, Oxford University Press.
113. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2005;353(14):1471-1480.
114. Choudhry NK, Patrick AR, Antman EM, Avorn J, Shrank WH. Cost-effectiveness of providing full drug coverage to increase medication adherence in post-myocardial infarction Medicare beneficiaries. *Circulation* 2008;117(10):1261-1268.
115. Garber AM, Phelps CE. Economic foundations of cost-effectiveness analysis. *J Health Econ* 1997;16(1):1-31.
116. Ubel PA, Hirth RA, Chernew ME, Fendrick AM. What is the price of life and why doesn't it increase at the rate of inflation? *Arch Intern Med* 2003;163(14):1637-1641.
117. Braithwaite RS, Meltzer DO, King JT Jr, Leslie D, Roberts MS. What does the value of modern medicine say about the $50,000 per quality-adjusted life-year decision rule? *Med Care* 2008;46(4):349-356.
118. World Health Organization. *Choosing Interventions that are cost effective (WHO-CHOICE)*. Available at www.who.int/choice/en. Accessed March 22, 2011.
119. Drummond MF, Richardson WS, O'Brien BJ, Levine M, Heyland D. Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1997;277(19):1552-1557.
120. O'Brien BJ, Heyland D, Richardson WS, Levine M, Drummond MF. Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1997;277(22):1802-1806.
121. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364(9):797-805.
122. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008;148(1):16-29.
123. Pilote L, Abrahamowicz M, Rodrigues E, Eisenberg MJ, Rahme E. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann Intern Med* 2004;141(2):102-112.

CAPÍTULO 2 Desarrollo de un nuevo fármaco

David F. Kong y Robert A. Harrington

La medicina cardiovascular ha estado a la vanguardia de los nuevos desarrollos terapéuticos desde 1955, cuando el infarto de miocardio (IM) del presidente Dwight Eisenhower en una consulta concitó la atención del mundo entero.[1] Son muchas las fuerzas que contribuyen a este posicionamiento de la medicina cardiovascular entre las diversas especialidades, incluida la alineación de las necesidades asistenciales del paciente, la investigación básica aplicada multidisciplinar, los intereses comerciales, la fuerza del mercado, la producción industrial y las prioridades de salud pública. Otra característica participante es el entorno regulador, que se ha armonizado con rapidez a medida que el proceso de desarrollo de los nuevos tratamientos se ha convertido en un marco de dimensiones prácticamente globales. Sin embargo, el número de compuestos nuevos que reciben la aprobación de las autoridades ha ido descendiendo lentamente, a pesar de los avances en los descubrimientos básicos aplicados y de la enorme inversión realizada en los programas de desarrollo. Para moverse en un entorno económico y regulador cada vez más complejo, y para tratar con las fuerzas que contribuyen a los retos que plantean los programas de desarrollo es esencial tener un conocimiento detallado de los nuevos avances en terapéutica cardiovascular.

Perspectiva general del proceso de desarrollo de un fármaco

Paradigma de la fase I a la fase IV

Para que un fármaco candidato prometedor llegue a comercializarse, el responsable de su desarrollo debe demostrar su eficacia y su seguridad.[2] Aunque algunas evaluaciones preliminares pueden realizarse en el entorno preclínico, el principal objetivo de los estudios preclínicos de laboratorio y en modelos de animales consiste en aportar datos que demuestren que el nuevo fármaco no supondrá para el ser humano un riesgo no asumible cuando se utilice en los estudios clínicos limitados de las primeras etapas clínicas. (La investigación de los efectos de un fármaco en el hombre depende de las reglas que entran en el ámbito de la responsabilidad de supervisión de la Food and Drug Administration [FDA] de los EE. UU. y se comentan en la sección siguiente.)

Durante la fase I de desarrollo se va recopilando información de seguridad y farmacocinética. En esta fase, el nuevo compuesto se administra a voluntarios sanos. A menudo se obtienen datos sobre las tasas de eliminación y mediciones farmacodinámicas destinadas a aportar información sobre la absorción, biodisponibilidad, semivida, eliminación y otros biomarcadores. Además, se aplica una vigilancia estricta de las señales de seguridad y de los efectos secundarios mayores.

Basándose en las mediciones preliminares del efecto observado en la fase I, el nuevo fármaco se administra a las personas afectadas en la fase II, que proporciona información sobre la posología como un preámbulo para establecer tanto la eficacia como la seguridad. En la fase II se pueden usar varios diseños, incluidos los estudios de aumento de dosis, eliminación de participantes con resultados negativos y grupos paralelos. Al final de la fase II, el objetivo es haber determinado la dosis preferida para ser utilizada en los estudios de fase III, de mayor tamaño. Las consecuencias del uso de una dosis errónea o por no identificar la dosis correcta pueden tener implicaciones trascendentales en las fases posteriores.[3,4]

En la fase III se administra el nuevo fármaco a un número mayor de pacientes de una forma parecida a la que se tenga previsto utilizar después, intentando demostrar la seguridad y la efectividad del medicamento. La elevada prevalencia de las enfermedades cardiovasculares (se diagnostican aproximadamente 1,25 millones de síndromes coronarios agudos nuevos y recurrentes cada año en los EE. UU.[5]) permite demostrar en la mayoría de los estudios de fase III la eficacia de los métodos estadísticos convencionales. Los tratamientos nuevos que ofrecen solo pequeñas mejoras respecto al tratamiento existente pueden requerir métodos estadísticos más complejos, lo que ha hecho que la FDA desarrolle documentos orientativos para el diseño de estudios clínicos adaptativos y de no inferioridad.[6,7] A continuación, se envía a las autoridades sanitarias la información recopilada en las fases I a III para su evaluación y se sientan las bases de la obtención de la autorización de comercialización. Una vez aprobado, el fármaco se puede comercializar.

A menudo se mantiene el interés por afinar la precisión de los cálculos de la seguridad y la efectividad de un fármaco en particular, incluso después de la aprobación inicial por parte de las autoridades. Los estudios de fase IV en ocasiones se orientan a la consecución de una posología más precisa, a ampliar las indicaciones a otras poblaciones que estuvieran menos representadas en las fases previas de desarrollo o a permitir el seguimiento continuado de la seguridad del fármaco. En conjunto, los recursos necesarios para mantener esta vía de desarrollo son considerables. Entre 1994 y 2003 la financiación de la investigación biomédica anual en los EE. UU. aumentó desde 37.100 millones de dólares a 94.300 millones, aunque las aprobaciones de la FDA disminuyeron desde 36 a 23 nuevas entidades moleculares por año.[8] Hay miles de moléculas candidatas que son objeto de escrutinio en un proceso de descubrimiento de fármacos nuevos, aunque solo el 8% de las nuevas entidades moleculares superarán con éxito las evaluaciones preclínicas hasta llegar al lanzamiento comercial. El proceso de descubrimiento y desarrollo de una nueva entidad molecular requiere como media 13,5 años aproximadamente, sin contar el tiempo necesario para identificar el objetivo del fármaco (fig. 2-1).[9]

Ciclo de desarrollo de un tratamiento nuevo

Además de los estudios de fase I a IV, que aportan los datos clave que apoyan o refutan un nuevo tratamiento, el ciclo vital de un producto incluye otros aspectos (fig. 2-2). En el ciclo de desarrollo clínico surgen nuevos conceptos como consecuencia del avance desde el descubrimiento y la investigación básica aplicada a través del paradigma de las fases I a IV, hasta configurar los datos que apoyen la toma de decisiones clínicas. En su conjunto, los datos que comparan la eficacia y seguridad

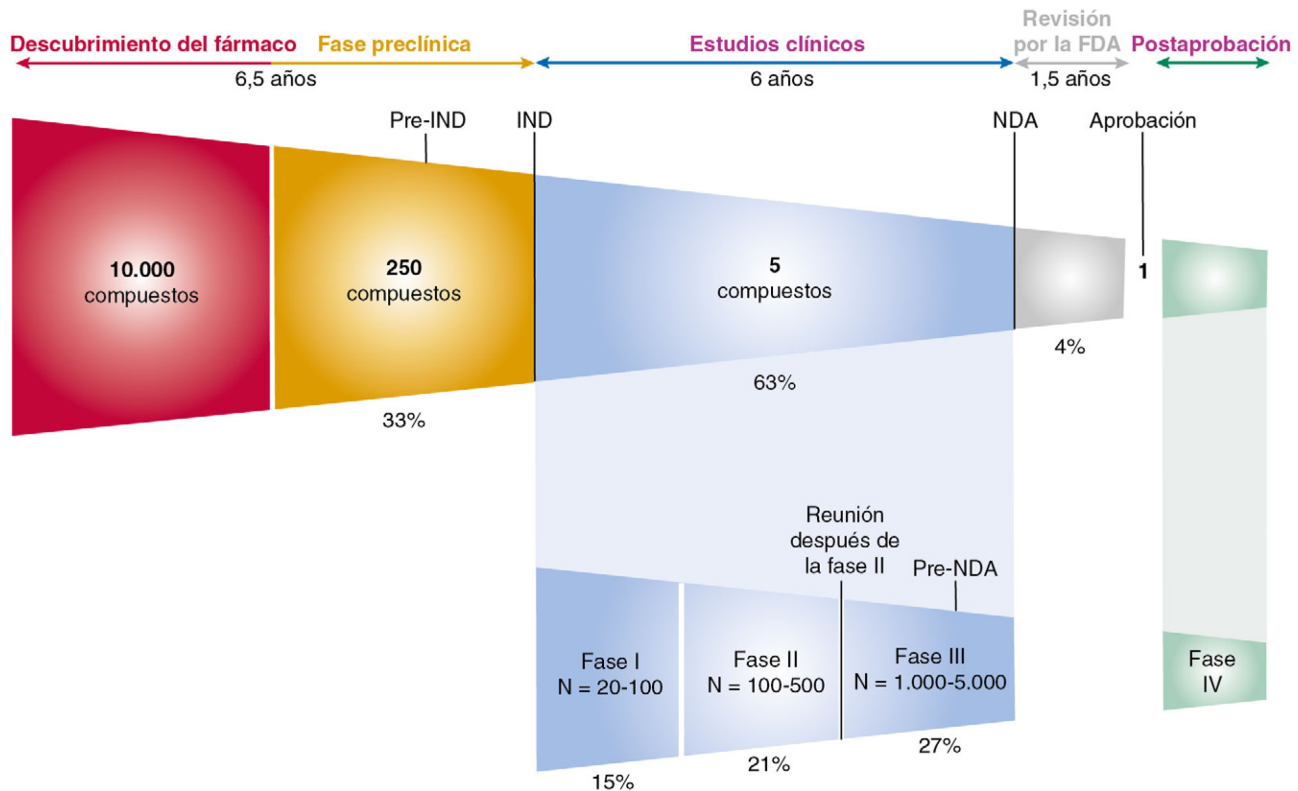


FIGURA 2-1 Vía típica de desarrollo de un fármaco. Se pueden evaluar más de 10.000 compuestos candidatos para llegar a lanzar un único fármaco aprobado. Se indican las reuniones y puntos clave normativos. Los costes relativos de la fase preclínica (fases I a III) y la propuesta normativa para el programa de desarrollo se muestran como porcentajes. Esas proporciones excluyen los costes de descubrimiento del fármaco y las actividades postaprobación (fase IV). FDA, Food and Drug Administration; NDA, New Drug Application (solicitud de nuevo fármaco). *(Modificado de Robertson D, Williams G (eds).* Clinical and translational science: principles of human research. *Waltham, MA, 2008, Academic Press; Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industrýs grand challenge.* Nat Rev Drug Discov *9:203-214, 2010; y U.S. Food and Drug Administration.* Guidances. *Disponible en http://www.fda.gov/opacom/morechoices/industry/guidedc.htm.)*



FIGURA 2-2 Ciclo de un tratamiento clínico. *(Modificado de Califf RM, Peterson ED, Gibbons RJ, et al. Integrating quality into the cycle of therapeutic development.* J Am Coll Cardiol *2002;40:1895-1901.)*

de diversas estrategias terapéuticas entre sí, y no solo frente al placebo, forman la base de las directrices de práctica clínica. La puesta en marcha de las normas depende de su aceptación por la comunidad médica y de la disposición de la sociedad a aceptar las consecuencias no clínicas de los nuevos paradigmas del tratamiento, como el coste. Los indicadores clave del rendimiento permiten formar a los interesados y recabar información que se aplicará en las directrices, además de facilitar la identificación de las necesidades fundamentales de las nuevas estrategias terapéuticas. Las evaluaciones de rendimiento y resultados llevan a nuevos procesos de síntesis de datos e innovación terapéutica.

Normativa para fármacos nuevos: prototipo de interacción con la Food and Drug Administration

En EE. UU. los tratamientos cardiovasculares nuevos están regulados por la FDA, que cuenta con tres centros principales: el Center for Drug Evaluation and Research, (CDER), que supervisa los fármacos químicos; el Center for Biologic Evaluation and Research (CBER), que supervisa los fármacos biológicos, y el Center for Devices and Radiological Health, responsable de los dispositivos médicos. El proceso regulador de los dispositivos se esboza en el capítulo 3. Las normas que regulan los procesos reguladores de la investigación y aprobación de los tratamientos nuevos en los EE. UU. se recogen en el Code of Federal Regulations (CFR), que se divide en 50 capítulos. La investigación regulada por la FDA se describe en el título 21 y las reglas generales de protección de los sujetos participantes en una investigación se recogen en el capítulo 45. En cuanto a los fármacos, las normativas clave se encuentran en el capítulo 21 CFR 312.[10]

La elegibilidad de un nuevo fármaco para el comercio interestatal, incluido el envío a través de las fronteras del estado para su distribución a los centros de investigación clínica, depende de la aprobación de la solicitud de comercialización por la FDA. Cuando un tratamiento nuevo pasa del terreno preclínico (estudios de laboratorio o en animales) al desarrollo clínico (estudio en personas), se convierte en un fármaco sujeto a normativas federales específicas. Para estar exento del requisito del registro previo, el promotor debe obtener la exención de la FDA en forma de solicitud de nuevo fármaco en investigación (Investigational New Drug [IND]).[11]

ANTES DE LA SOLICITUD DE NUEVO FÁRMACO EN INVESTIGACIÓN

La FDA anima a los promotores a comunicarse con la agencia para obtener orientación sobre los datos necesarios para apoyar la propuesta de IND. La mayoría de las evaluaciones terapéuticas cardiovasculares se asigna a la Division of Cardiovascular and Renal Products (cardiorrenal), si bien algunos anticoagulantes han sido revisados por la Division of Hematology Products. Para muchos aspectos relacionados con el desarrollo inicial de los planes de un fármaco, con las disposiciones reglamentarias para demostrar la seguridad y la eficacia y con los requisitos de datos para un IND se puede solicitar el estado de pre-IND. En ese caso se incluyen los datos necesarios para justificar el estudio de un fármaco en seres humanos y el diseño de los estudios de farmacología

no clínica, toxicología y actividad del fármaco, incluidos los estudios de tratamiento en modelos de animales. Las interacciones pre-IND se consideran comunicaciones preliminares basadas en la información del desarrollo inicial y, en general, adoptan la forma de comentarios escritos que pueden complementarse mediante teleconferencias o reuniones. Las adiciones o modificaciones de esas comunicaciones pueden surgir a medida que se disponga de nueva información durante el seguimiento, durante las interacciones pre-IND o cuando se establezca un IND.

TIPOS DE SOLICITUD DE FÁRMACOS NUEVOS EN INVESTIGACIÓN

En términos generales, existen tres tipos diferentes de IND. En caso de un *IND del investigador* es el médico quien inicia y realiza la investigación y envía la solicitud, y el fármaco en investigación se administra o dispensa bajo su dirección inmediata. El médico podría solicitar un IND del investigador para proponer el estudio de un fármaco no aprobado o de un producto aprobado, pero para una indicación nueva o en una nueva población de pacientes. La petición de *IND para uso de urgencia* permite a la FDA autorizar el uso de un fármaco experimental en una situación de urgencia en la que no haya tiempo para ejecutar una de IND normal. También se usa en pacientes que no cumplen los criterios de un protocolo de estudio existente o cuando no existe un protocolo de estudio aprobado. Por último, el *IND para tratamiento* guarda relación con fármacos experimentales que se muestran prometedores para el estudio clínico de afecciones graves o potencialmente mortales de manera inmediata mientras tiene lugar el trabajo clínico final y la FDA revisa el expediente.

Las solicitudes de IND aportan a la FDA información sobre los estudios en animales, la fabricación y los protocolos de desarrollo clínico. Los promotores deben enviar datos preclínicos suficientes para establecer si el compuesto nuevo es razonablemente seguro para comenzar la primera fase del estudio en el hombre.[12,13] En la solicitud debe incluirse toda la experiencia existente sobre el uso del compuesto en el hombre, procedente a menudo de datos recopilados fuera de EE. UU. Además, se revisan los datos detallados de fabricación que describen la composición del fármaco, el fabricante, la estabilidad y los controles utilizados para la fabricación del nuevo fármaco, con el objetivo de que la empresa pueda producir y suministrar correctamente los lotes homogéneos del mismo.

En la petición de IND se incluyen protocolos detallados sobre los estudios clínicos previstos, un factor de máxima importancia para los investigadores clínicos y que permite a la FDA comprobar los riesgos para los participantes en los estudios iniciales. Además, se incluyen garantías de que los líderes del estudio cumplirán la normativa pertinente sobre la realización del estudio clínico y la protección de los sujetos, incluido el consentimiento informado y la evaluación por el comité de revisión institucional.

Una vez enviada la solicitud de IND, el promotor debe esperar 30 días naturales antes de iniciar los estudios clínicos. Durante ese tiempo, la FDA tiene la oportunidad de revisar la seguridad del IND para garantizar que los participantes en la investigación no estarán sometidos a riesgos irracionales.

Grupos asesores

Finalmente, la FDA es responsable de evaluar las solicitudes de IND que proponen la comercialización de fármacos nuevos o la expansión de indicaciones de fármacos aprobados con anterioridad. Un nuevo fármaco que confiere un beneficio sustancial con efectos secundarios mínimos u otros riesgos no representa un problema importante para los miembros de la FDA. Sin embargo, en muchos casos la relación riesgo/beneficio no está tan clara y el promotor farmacéutico y la FDA pueden diferir en sus evaluaciones con respecto a esos aspectos.

Desde 1972 la FDA ha convocado a grupos de expertos como asesores en estas situaciones. En relación con los fármacos cardiovasculares, esta asesoría ha sido ofrecida por el Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRAC).[14,15] Los grupos asesores no deciden realmente si los fármacos deberían ser aprobados, solo aportan recomendaciones a la FDA, que mantiene la autoridad legal para conceder o denegar la aprobación. Tampoco está obligada a aceptar las recomendaciones que realicen sus grupos asesores.

Prospecto o ficha técnica

Cuando la FDA ha determinado que un tratamiento nuevo podría ser aprobado, presta una gran atención al prospecto del producto para comprobar su veracidad y exactitud. El prospecto o ficha técnica del fármaco afecta directamente a las afirmaciones que el promotor puede hacer en sus exposiciones, promociones y anuncios futuros sobre el nuevo fármaco. En general, los prospectos tienen que resumir la información científica esencial necesaria para un uso seguro y eficaz del fármaco y debe estar basado en el máximo de datos recogidos de la experiencia en seres humanos. De acuerdo con la legislación, todas las afirmaciones explícitas o implícitas contenidas en un prospecto deben estar apoyadas en datos importantes (21 CFR 201.56[a][3]).[16] En consecuencia, la posología y las indicaciones descritas en el prospecto reflejan normalmente las dosis y poblaciones que se usaron en los estudios clínicos de fase III enviados para solicitar la aprobación.

En algunos casos, la normativa exige que se incluyan determinadas afirmaciones en el prospecto sobre un fármaco o una clase de fármacos. Por ejemplo, en el 21 CFR 310.517 se obliga a que el prospecto de los hipoglucemiantes orales de la clase sulfonilureas incluya unas advertencias especiales,[17] mientras que en otros casos los prospectos de todos los fármacos de una clase deben contener expresiones idénticas (prospecto de clase) para describir un riesgo o efecto que se asocia típicamente a la clase en función de la farmacología o la química de la clase de fármacos. Por ejemplo, en todos los prospectos de inhibidores de la enzima conversora de angiotensina se incluye el recuadro de advertencia sobre el riesgo de utilizar un fármaco de esta clase durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo.[18]

ESTUDIO DE CASO: ANTIHIPERTENSIVOS. Hasta hace poco, el prospecto de los fármacos antihipertensivos incluía solo la información de que esos fármacos estaban indicados para reducir la presión arterial, pero no sobre los beneficios clínicos relacionados con los resultados cardiovasculares esperados de dicha reducción. En 2005, el CRAC comentó el prospecto de clase para las afirmaciones sobre los resultados cardiovasculares de los fármacos indicados para tratar la hipertensión y emitió una declaración de amplio consenso en favor de introducir modificaciones en el prospecto de los fármacos antihipertensivos que describiesen los beneficios de los resultados cardiovasculares esperados tras el descenso de la presión arterial. Posteriormente, en 2008, la FDA emitió una guía para la industria sobre las afirmaciones de resultados cardiovasculares para los prospectos de medicamentos indicados para la hipertensión.[19]

ESTUDIO DE CASO: HIPOGLUCEMIANTES ORALES. Sitagliptina fue el primero de una clase de fármacos para la diabetes (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4) diseñada para incrementar la secreción endógena de insulina y suprimir la liberación de glucagón. En octubre de 2006, la FDA aprobó la sitagliptina basándose en los estudios clínicos que demuestran que este fármaco redujo las concentraciones de hemoglobina glicada A1c en comparación con placebo. En ese momento, la hemoglobina A1c se consideraba como el criterio de valoración principal de la eficacia para la reducción de la glucosa. En 2007, los episodios cardiovasculares asociados a la administración de rosiglitazona dieron paso a una nueva discusión en la FDA sobre los tipos de datos necesarios para que los fármacos nuevos para la diabetes obtuvieran la aprobación. En julio de 2008 se preguntó al Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee si los promotores de un fármaco o un producto biológico deberían llevar a cabo un estudio cardiovascular a largo plazo para aportar datos equivalentes con el objetivo de excluir riesgos cardiovasculares inaceptables, incluso en ausencia de una señal de duda sobre la seguridad cardiovascular durante el desarrollo de fase II y fase III. De los 16 miembros con voto, 14 votaron afirmativamente.[20] En diciembre de 2008 la FDA emitió unas directrices sobre la evaluación del riesgo cardiovascular de los tratamientos para la diabetes.[21] En las directrices se pide a los fabricantes que demuestren que los nuevos tratamientos para la diabetes tipo 2 no incrementan el riesgo cardiovascular en una cuantía inaceptable. Las revisiones posteriores de saxagliptina y liraglutida evaluaron más de cerca los resultados de seguridad cardiovascular y fueron un ejemplo del cambio de opinión de las autoridades con una única evaluación de biomarcadores indirectos, como la hemoglobina A1c, a otra evaluación más amplia de los episodios clínicos de seguridad.

Vigilancia poscomercialización

Aunque los estudios esenciales de fase III pueden evaluar la seguridad de un nuevo compuesto en miles de pacientes, hay otros acontecimientos adversos que pueden quedar sin detectar en el momento de la aprobación inicial por las autoridades. Por lo tanto, los programas

de vigilancia poscomercialización y de evaluación del riesgo son esenciales para identificar las señales de seguridad que no son evidentes antes de la aprobación. La FDA utiliza los datos obtenidos durante la vigilancia poscomercialización para actualizar el prospecto del fármaco y, en pocas ocasiones, para reevaluar la aprobación o la decisión de comercialización (21 CFR 314.80).[22,23]

El sistema de comunicación de acontecimientos adversos (AERS) es una base de datos informatizada diseñada para servir de apoyo al programa de seguimiento de seguridad poscomercialización de la FDA, e incluye las comunicaciones voluntarias enviadas por los profesionales sanitarios y el público en general a través del programa MedWatch, así como los informes de los fabricantes, que se exigen por ley. Los informes del AERS son evaluados por el Center for Drug Evaluation and Research Office of Surveillance and Epidemiology para detectar señales de seguridad. Esos análisis pueden animar a la FDA a mejorar la seguridad del producto emprendiendo alguna acción legal, por ejemplo, actualizando la información del prospecto del producto, enviando una notificación (las conocidas como Dear Health Care Professional)[24,25] o reevaluando la decisión de aprobación.

ESTUDIO DE CASO: DRONEDARONA. La dronedarona es un fármaco antiarrítmico parecido a la amiodarona que se utiliza a menudo para deprimir la fibrilación auricular. Existen pocas comparaciones directas entre dronedarona y amiodarona, si bien cada uno de ellos ha sido ampliamente evaluado frente a placebo. El perfil de seguridad de dronedarona permitió la aprobación por la FDA y otras autoridades sanitarias, si bien el análisis indirecto hacía pensar en que este fármaco era menos eficaz para la prevención de la fibrilación auricular en comparación con la amiodarona.[26] La aprobación de la FDA incluyó una evaluación del riesgo y una estrategia de mitigación, así como otros requisitos para el seguimiento de seguridad poscomercialización del fármaco.[27] Después de la aprobación, la FDA recibió varios informes de casos de insuficiencia hepática en pacientes tratados con dronedarona, incluidos dos informes poscomercialización de insuficiencia hepática aguda que necesitaron trasplante. El fabricante emitió una carta de notificación para comunicar estos riesgos añadidos a los médicos, y el prospecto se revisó en consecuencia.[28]

Exenciones de la solicitud de un nuevo fármaco en investigación y práctica clínica

En la práctica clínica, no es infrecuente que algunos fármacos se conviertan de facto en tratamientos de referencia empíricamente antes de que exista una indicación en el prospecto para ese uso en particular. Desde hace tiempo, el gobierno ha permitido a los médicos prescribir o administrar cualquier producto comercializado legalmente en la práctica clínica, que en general está regulada por leyes estatales. Si los médicos utilizan un fármaco para una indicación que no figura en el prospecto aprobado deberán basar su decisión en datos científicos sólidos en el marco de la buena práctica clínica.

La FDA puede considerar que algunos estudios de investigación están exentos de cumplir la normativa específica que rige los tratamientos nuevos. En general, los protocolos de investigación pueden ser candidatos a la exención de los requisitos del IND al evaluar fármacos: 1) que ya han sido aprobados por la FDA; 2) que no incrementan significativamente el riesgo ni disminuyen la aceptabilidad del riesgo para los sujetos del estudio; 3) que se utilizan de una forma compatible con su prospecto aprobado, y 4) que no tienen como objetivo ser notificados a la FDA como apoyo de una variación en el prospecto o en la publicidad.

SOLICITUD DE UN NUEVO FÁRMACO EN INVESTIGACIÓN INICIADA POR EL INVESTIGADOR

Muchos protocolos de investigación relacionados con fármacos nuevos o con usos nuevos de los fármacos existentes no cumplen los criterios de exención de la legislación y, por tanto, requieren un IND iniciado por el investigador. Los cambios en las dosis establecidas, los sistemas de liberación del fármaco, las vías de administración o el tratamiento concomitante (como un producto combinado nuevo) pueden hacer necesaria la declaración de IND. Un estudio de IND iniciado por el investigador se remite por el médico que inicia y realiza la investigación y bajo cuya dirección inmediata se administra o dispensa el fármaco en investigación. La investigación iniciada por el investigador comprende un campo mucho más amplio de los IND que en caso de una investigación patrocinada por una compañía farmacéutica. Los centros docentes y los médicos a título individual remitieron aproximadamente 3,5 IND por cada IND comercial solicitado entre 1986 y 2005.[29] Si el investigador también asume la función de promotor de un nuevo fármaco, la FDA solicita más documentación e informes, como son los informes de seguridad y episodios adversos en los plazos requeridos y un informe anual en los 60 días siguientes a la fecha de aniversario en que entró en vigor el IND. También se espera que el promotor seleccione investigadores cualificados, llevando a cabo una monitorización continuada y garantizando el cumplimiento. Si el investigador está utilizando un fármaco comercializado y obtiene el permiso del fabricante es posible hacer referencia a la documentación básica del fármaco en poder de la FDA para los detalles de la información de fabricación.

CDER frente a CBER: principales diferencias que afectan a los fármacos biológicos

La FDA regula los productos biológicos (componentes de la sangre y productos elaborados a partir de ella, como factores de coagulación, terapia génica, tejidos para trasplante y vacunas) a través del CBER. Los productos biológicos implicados en el comercio interestatal están regulados por el 21 CFR 600-680. Desde sus comienzos en 1987 el CBER ha estado estrechamente vinculado al CDER y ambos centros sufrieron varios procesos de reorganización en las décadas sucesivas. Más recientemente, la vigilancia de los productos biofarmacéuticos (proteínas extraídas de animales o microorganismos destinadas al uso terapéutico, incluidas las versiones recombinantes de esos productos, excepto los factores de coagulación) se ha transferido desde el CBER al CDER.[30] El desarrollo biofarmacéutico presenta a menudo problemas diferentes en comparación con los de los fármacos químicos tradicionales, como son las variaciones de la potencia, una correlación menor entre los modelos en animales y en el hombre y la incertidumbre, exclusiva, respecto a los mecanismos de acción y a los riesgos posibles para el hombre. Las normativas del CDER y del CBER han ido armonizándose notablemente a medida que el desarrollo de los productos biofarmacéuticos se ha hecho más frecuente, en parte debido a los esfuerzos activos llevados a cabo entre los dos centros para compartir las decisiones reguladoras y estandarizar los procesos de revisión. Por lo tanto, es probable que, en el futuro, la regulación sobre los fármacos biológicos se parezca más a la del desarrollo farmacéutico tradicional. Un campo de interés en evolución es el de los compuestos biosimilares, para los cuales los factores de identidad y potencia son aún menos certeros que los de los fármacos químicos genéricos.[31]

Los estándares del CDER y del CBER no diferían cuando las vías reguladoras estuvieron bien definidas, y los compuestos estudiados en ambos centros se desarrollaban paralelamente. Los requisitos reguladores del CDER para bivalirudina, un inhibidor directo de la trombina para el tratamiento de la angina postinfarto con angioplastia, fueron casi idénticos a los aplicados por el CBER para abciximab, un inhibidor biofarmacéutico de la glucoproteína IIb/IIIa que solicitaba la misma indicación.[32,33]

Perspectiva general del desarrollo internacional de un fármaco

A medida que el desarrollo de los tratamientos cardiovasculares va globalizándose, los procesos de aprobación legal de los fármacos cardiovasculares nuevos que van a utilizarse fuera de EE. UU. se convierten en imprescindibles para la industria farmacéutica mundial. Desde 2002, el número de los investigadores regulados por la FDA situados fuera de EE. UU. ha aumentado en un 15%, mientras que el de los investigadores situados en EE. UU. ha disminuido en un 5,5%. De los 300 estudios clínicos publicados en el *New England Journal of Medicine*, el *Journal of the American Medical Association* y *Lancet* entre 1995 y 2005, el número de centros de estudio fuera de EE. UU. aumentó a más del doble mientras que la proporción de estudios realizados en EE. UU. disminuyó.[34] Idealmente, la investigación clínica realizada en un país debería informar de las decisiones reguladoras tomadas en otro. No obstante, durante muchos años este ideal ha sido borrado de la realidad, ya que cada autoridad sanitaria ha aplicado su propio y exclusivo patrón de eficacia y seguridad.

Las inquietudes más frecuentes relacionadas con los datos obtenidos en un país o región diferente incluyen la posibilidad de que existan diferencias en las directrices prácticas, en los tratamientos de referencia o

en el empleo de tratamientos adyuvantes. La mayoría de las autoridades sanitarias desea que los estudios se realicen en poblaciones que incluyen los tipos de pacientes que estarían expuestos al fármaco si estuviera comercializado. La calidad de la realización del estudio, el cumplimiento del protocolo del estudio y la pérdida de los sujetos para el seguimiento también son inquietudes frecuentes. Además, los avances rápidos producidos en el desarrollo farmacéutico en los años sesenta y setenta dieron paso a una divergencia amplia en la normativa y en los requisitos técnicos aplicados en las distintas empresas, aumentando el gasto y la complejidad de los programas de desarrollo terapéutico en el mundo.[35]

ESTUDIO DE CASO: EXPLICACIÓN DE LA VARIACIÓN REGIONAL DE LOS PROGRAMAS DE DESARROLLO TERAPÉUTICO MUNDIALES. Se comparó ticagrelor, un inhibidor del P2Y12 plaquetario, con clopidogrel en un estudio clínico aleatorizado de gran tamaño, con más de 18.000 pacientes. Aunque el ticagrelor fue mejor globalmente que el clopidogrel en la prevención del criterio de valoración compuesto de muerte cardiovascular, IM y accidente cerebrovascular, en un análisis de subgrupos preespecificado se demostró una interacción significativa entre tratamiento y región, con un efecto menor de ticagrelor en Norteamérica que en el resto del mundo.[36] La interacción con la región podría deberse solo al azar o podría reflejar una interacción estadística subyacente con la administración concomitante de ácido acetilsalicílico. La Agencia Europea del Medicamento aprobó el uso de ticagrelor el 6 de diciembre de 2010, pero las autoridades de EE. UU. se agarraron al análisis de subgrupos para aprobar, finalmente, el fármaco en julio de 2011 con una advertencia de que el uso de ticagrelor con dosis de ácido acetilsalicílico mayores de 100 mg al día disminuye la eficacia del fármaco. Por el contrario, en la evaluación inicial de eptifibatida, un antagonista del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa, surgieron diferencias regionales: los cálculos puntuales del efecto relativo del tratamiento fueron mayores en Norteamérica que en Europa del Este.[37] Esas circunstancias hicieron que se aprobase el fármaco en EE. UU. en mayo de 1998, pero que la aprobación se retrasara en Europa hasta julio de 1999.

Muchas de esas diferencias se resuelven con rapidez gracias a los esfuerzos de armonización. La Unión Europea (UE) mantiene una agencia, la Agencia Europea del Medicamento (EMEA), que es responsable de la evaluación científica de los medicamentos que se utilizan en la UE. Desde 1995, este organismo ha mantenido un procedimiento de registro centralizado para medicamentos de uso humano y veterinario y regula la comercialización, la fabricación y la distribución. Las prioridades actuales de la EMEA consisten en estimular el desarrollo de un fármaco en áreas de necesidades médicas no cubiertas, facilitando nuevos abordajes para el desarrollo de un medicamento, abordando la elevada tasa de abandonos de agentes terapéuticos durante el desarrollo farmacológico y reforzando las bases de datos después de la autorización.[38]

La Organización Mundial de Comercio ha sido una fuerza motriz en la armonización de la revisión reguladora en China, país en el que la regulación centralizada de la aprobación de fármacos entró en vigor en 1985. En India, el gobierno central regula las aprobaciones de fármacos nuevos, los estudios clínicos y la importación de fármacos, y la regulación de la fabricación, venta y distribución de productos farmacéuticos está descentralizada respecto a las autoridades estatales. El desarrollo de un fármaco en Japón está regulado por la Agencia de Productos Farmacéuticos y Sanitarios (APFS), con secciones independientes para fármacos nuevos, fármacos biológicos y productos sanitarios. Esta agencia se estableció en 2004 al integrarse dos centros ya existentes, y gestiona todos los aspectos relativos a la consulta y revisión desde el estadio preclínico hasta la aprobación y vigilancia poscomercialización.[39] En Latinoamérica, a los sistemas reguladores que funcionan plenamente en Brasil y México se suman los que están apareciendo en otros países del área. El Mercado Común del Sur (MERCOSUR) y los países miembros de la zona andina tienden a armonizar sus procedimientos con Brasil, mientras que México posee una estructura más parecida a las vigentes en Norteamérica, equiparable en términos generales a la de la FDA de los EE. UU.

Gran parte de la adaptación que se produce entre los sistemas reguladores de los EE. UU., Europa y Japón es consecuencia del trabajo de la International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Fundada en 1990, la ICH ha convocado a las autoridades sanitarias y a la industria farmacéutica de Europa, Japón y EE. UU. para discutir los aspectos científicos y técnicos de la legislación del medicamento, con el objetivo de lograr una mayor armonización que garantice que se desarrollan y registran medicamentos seguros, efectivos y de calidad de la forma más eficiente posible ante los recursos disponibles. Las directrices de la ICH establecen un consenso armonizado en todo el mundo respecto a: 1) las normas de correcta fabricación (NCF) y calidad farmacéutica; 2) el diseño, la realización, la seguridad y la comunicación de estudios clínicos de productos farmacéuticos y biológicos; 3) la detección de señales de seguridad de carcinogenia y efectos secundarios, y 4) el trabajo multidisciplinario en los patrones de datos, terminología médica y patrones técnicos.[40] A diferencia de las directrices de práctica clínica, que generan perspectivas amplias de consenso de cara a la práctica clínica pero que no son universalmente vinculantes, las directrices de la ICH se han incorporado formalmente en los procedimientos reguladores nacionales y regionales. En EE. UU., la normativa de la FDA para los estudios clínicos recoge tanto las normas de buena práctica clínica (BPC) como las de protección de sujetos incluidos en estudios clínicos (HSP). El cumplimiento de los principios de BPC, incluida la HSP adecuada, es reconocido por todos como un requisito fundamental para la investigación relacionada con personas. Los datos generados en estudios clínicos que no cumplen las normas de BPC de la ICH no se consideran idóneos para las solicitudes reguladoras. Se trata de un efecto final que tiene en cuenta gran parte del éxito que subyace detrás de esos esfuerzos mundiales de armonización.

Aspectos éticos del desarrollo de un fármaco en países no industrializados

En algunos estudios se indica que los esfuerzos legislativos de los países no industrializados no se están llevando a cabo de la mejor manera[41] y se han identificado estudios con diseños poco éticos que formaron parte de solicitudes de comercialización aprobadas por la UE. A menudo, algunos estudios clínicos que no se considerarían éticos en EE. UU. o en Europa occidental obtienen la aprobación de comités éticos locales en otros países. Cuando el estudio ha sido oficialmente aprobado por un comité ético local, no hay más obstáculos que impidan su inclusión en el expediente técnico de una solicitud de comercialización. Garantizar la realización de un estudio clínico de calidad, la resolución de los conflictos de interés y la protección adecuada de los sujetos participantes siguen siendo las prioridades de las autoridades internacionales, la industria y las organizaciones de investigación.[34]

Anatomía de un estudio clínico: pasos a seguir

El diseño, la ejecución y la diseminación de los resultados del programa de desarrollo mundial de un fármaco cardiovascular constituyen una tarea ingente (v. capítulo 1; Braunwald, v. capítulo 6). Según los cálculos actuales, el coste global del desarrollo de un producto farmacéutico nuevo, incluida la inversión de capital y los costes de los fármacos fracasados, se acerca a los 1.000 millones de dólares.[42] Para la puesta en marcha de estudios clínicos a gran escala se requiere contar con la infraestructura para una investigación clínica, que hasta hace poco se diseñaba de manera independiente para cada programa individual de desarrollo. Pocos son los promotores comerciales que cuentan con los recursos necesarios para construir y mantener esos sistemas complejos para la investigación clínica, y son menos aún las compañías más pequeñas que buscan compuestos nuevos en las primeras etapas de su ciclo vital. Las organizaciones de investigación académica (ARO) y las organizaciones de investigación por contrato (CRO) brindan oportunidades a las empresas para contratar fuera las actividades que se solicitan a los promotores y que pueden abarcar desde el diseño del protocolo y la selección o monitorización de los centros de investigación a la recogida de datos, el análisis estadístico y la preparación de los materiales que van a ser enviados a la FDA.[43] Al contratar externamente esos servicios, la empresa farmacéutica puede convertir los costes fijos del mantenimiento de la infraestructura de una investigación clínica en costes variables y obtener conocimientos especializados sobre una enfermedad en particular, la población de pacientes o una región concreta, aspectos que, en caso contrario, podrían suponer un problema y a menudo no sería práctico proceder a su desarrollo internamente. El modelo de ARO también permite aprovechar la experiencia colectiva del personal docente de un centro académico para aportar conocimientos esenciales en dominios clave.[44]

Para entender la magnitud de los servicios necesarios para lograr el éxito en el programa de desarrollo clínico, resulta útil segmentar los

pasos a seguir del estudio en sus componentes funcionales clave. Cada ARO y cada CRO pueden ofrecer todos esos componentes («servicio complejo») o pueden aportar algunos de los servicios necesarios. No es infrecuente que en un estudio clínico de fase III de gran tamaño se requiera la estrecha colaboración entre el promotor y varias organizaciones académicas y de investigación por contrato para coordinar todas las actividades a escala mundial.

Desarrollo del protocolo

En el protocolo del estudio clínico se describen explícitamente los antecedentes científicos, la justificación, el diseño, la realización y los criterios de valoración del estudio. El protocolo del estudio clínico que debe ser utilizado en EE. UU., Europa y Japón sigue en general las especificaciones que se enumeran en las directrices de BPC de la ICH.[45] Los elementos esenciales del diseño del protocolo se encuentran más en el índice del documento que en su forma. Para el éxito del estudio es fundamental recoger los procedimientos adecuados para la selección e inclusión de casos, incluidos los criterios de inclusión y exclusión, la definición de los criterios de valoración y evaluación, la aleatorización y la supervisión operativa. Los inconvenientes imprevistos en cualquiera de esas áreas del protocolo pueden dar lugar a una investigación no informativa. Aunque las enmiendas al protocolo pueden solucionar algunos de esos problemas, las modificaciones excesivas o frecuentes del estudio son ineficientes y costosas.

Gestión del centro

Los centros de investigación clínica abarcan una amplia variedad de entornos clínicos, con grados variables de sofisticación desde los entornos asistenciales comunitarios de atención primaria a los centros cuaternarios de asistencia universitaria. Algunos centros pueden limitarse a investigadores individuales, pero otros pueden representar centros en los que se incluyen cientos de sujetos de estudios cada año. Para emparejar un protocolo de estudio en particular con los centros de investigación clínica que atiendan a la población prevista del estudio y que cuenten con las instalaciones necesarias para realizar las intervenciones y evaluaciones del estudio se requieren conocimientos especializados y una supervisión minuciosa. La cartera de servicios de gestión del centro puede incluir la identificación y selección de los investigadores en un centro local, la formación de los centros de estudio en relación con los procedimientos específicos del protocolo, la monitorización de la inclusión en el estudio clínico y la verificación del cumplimiento de las directrices de BPC de la ICH y la normativa aplicable. El cumplimiento del protocolo y la normativa se verifica a menudo durante la monitorización del centro, si bien la aplicación de sistemas electrónicos para la inclusión de pacientes y la obtención de datos ha reducido la demanda global de monitorización rutinaria del centro a favor de otras visitas de monitorización «con causa» o «provocadas».

Gestión de los datos

El diseño, la puesta en marcha y el mantenimiento de los sistemas de información para un estudio clínico son los pasos a seguir esenciales para preservar la integridad de los datos y satisfacer las necesidades de los organismos reguladores responsables de la evaluación de los tratamientos nuevos. Aunque en los estudios clínicos pequeños se pueden seguir utilizando cuadernos de recogida de datos en papel, que requieren un tiempo concreto para la introducción de los datos, en la inmensa mayoría de los estudios clínicos de tratamientos se dispone de sistemas electrónicos de captura de datos. El tratamiento electrónico de los datos facilita la rápida verificación de la integridad de los datos y la valoración del estado del estudio. Al reducir los errores en el momento de la adquisición de datos también se reduce la necesidad de enviar posteriormente dudas a los centros solicitando nueva información, y se acorta el tiempo necesario para cerrar las bases de datos para su análisis y para presentar las propuestas reguladoras. Los sistemas electrónicos de recogida de datos también pueden vincularse a las fuentes electrónicas de datos procedentes de otros sistemas de información, como los archivos de electrocardiogramas, las bases de datos de marcapasos y los sistemas de vigilancia hemodinámica. La FDA ha apoyado varios estándares de datos electrónicos (p. ej., el Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model) para las solicitudes reguladoras en EE. UU., lo que ha facilitado el diseño y la interoperabilidad de los sistemas de gestión de las bases de datos clínicas.[46] Al finalizar el estudio se extrae sin manipular el grupo de datos para análisis del sistema de gestión de los datos del estudio clínico y se envían a los estadísticos para su análisis.

Aspectos estadísticos

La planificación, la puesta en marcha, los pasos a seguir y el análisis de los estudios clínicos se basan principalmente en la colaboración entre bioestadísticos y expertos clínicos. La necesidad de disponer de servicios estadísticos es más esencial en la fase de diseño, cuando se calcula el tamaño de la muestra; en el análisis intermedio, y al formular las reglas de interrupción dentro del desarrollo del protocolo. Las fases de puesta en marcha del estudio requieren la implicación de un estadístico para crear el esquema de aleatorización, así como el diseño y la validación de las bases de datos para el análisis. La vigilancia de la calidad de los datos durante el desarrollo del estudio es fundamental y las exigencias de un estadístico se reiteran cuando el estudio concluye, cuando se deben preparar los resultados intermedios y finales del estudio para su incorporación en propuestas reguladoras y publicaciones.

Seguimiento de seguridad

Cabe esperar que todos los fármacos y productos biológicos nuevos tengan efectos adversos. Los episodios adversos graves o inesperados que se encuentran durante una investigación clínica representan la obligación de notificación al promotor, a los comités de revisión del centro y a la FDA. Las normas para enviar estos informes están esbozadas en la normativa.[47] Para la obtención, la revisión y el seguimiento de los episodios adversos graves se requiere habitualmente la aplicación de una base de datos específica para el seguimiento de seguridad. Cada episodio adverso contenido en la base de datos se codifica utilizando un diccionario armonizado, a menudo el Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) desarrollado por la ICH. El personal responsable del seguimiento de seguridad supervisa la preparación de la narración clínica que acompaña a la descripción de cada episodio adverso en los informes finales del estudio y concilia los datos de la base de datos de seguridad con los contenidos en las bases de datos clínica.

Adjudicación de episodios clínicos

Si bien los investigadores del centro pueden determinar con facilidad algunos criterios de valoración clínica, como la mortalidad por cualquier causa, al utilizar criterios de valoración adjudicados por el investigador se asume el riesgo de introducir un sesgo de verificación.[48,49] A medida que las definiciones de los criterios de valoración se tornan más complejas, en particular en los casos de hemorragia e IM también se hace más importante la aplicación uniforme de las definiciones de los episodios. Los comités centrales de adjudicación de episodios constituyen una forma de evaluación de los episodios por varios revisores que se mantienen enmascarados respecto a la asignación del tratamiento. Normalmente, se pide a los centros que informen de cualquier posible episodio del criterio de valoración, aunque el investigador local crea que es improbable que se trate de un episodio verdadero, con lo que se reducen los falsos negativos. Este proceso de comunicación permite recopilar también los episodios más ficticios, pero el proceso de adjudicación central tiene como objetivo eliminarlos de la discusión y reducir en consecuencia los falsos positivos. Este proceso garantiza la mejor comunicación global de los datos del estudio. Las tasas de rechazo del comité dependen de las definiciones de los criterios de valoración elegidos. Un criterio de valoración más «objetivo», como la angina recurrente, normalmente presenta una tasa de rechazo más grande que un criterio de valoración más «subjetivo», como la hemorragia intracraneal. Los comités centrales también permiten la revisión de los episodios por expertos especialistas relevantes. En los estudios multicéntricos de cardiología habituales, los comités de adjudicación central de neurología rechazan del 20 al 30% de los criterios de valoración que se utilizan en los accidentes cerebrovasculares.[50]

Aunque es muy valioso para reducir el sesgo en los estudios de diseños de superioridad, el empleo de un comité independiente de adjudicación enmascarado no siempre puede evitar el sesgo en los estudios de no inferioridad. En el caso de la no inferioridad, la aplicación sensible de las definiciones de los criterios de valoración puede inflar la tasa global de episodios en ambos grupos, aunque se utilice un comité enmascarado, reduciendo las diferencias entre los grupos y, por tanto, haciendo que uno no sea inferior al otro.

Aspectos económicos del desarrollo de un nuevo fármaco

Prescription Drug User Fee Act

Promulgada por el Congreso en 1992, la ley de honorarios por prescripción de fármacos al usuario (Prescription Drug User Fee Act [PDUFA]) permitió a la FDA compensar los costes de las revisiones de aprobaciones de fármacos nuevos al cobrar los honorarios de los promotores por las solicitudes de nuevos fármacos (New Drug Application [NDA]).[51] El Congreso introdujo una enmienda y amplió la PDUFA en 1997 (PDUFA II),[52] 2002 (PDUFA III)[53] y 2007 (PDUFA IV).[54] Esas ampliaciones autorizaban a la FDA a utilizar las rentas procedentes de los honorarios de las solicitudes para el seguimiento postaprobación y el seguimiento de la publicidad directa al consumidor. La PDUFA IV también amplió la capacidad de la FDA para solicitar el seguimiento postaprobación de los promotores y obligar a la modificación de los prospectos en respuesta a la información de seguridad nueva que aparezca sobre los fármacos aprobados con anterioridad. Al amparo de la ley PDUFA IV, los honorarios de las solicitudes, de las empresas y del producto contribuyen cada uno con un tercio al total de los ingresos por honorarios en el año fiscal. Los honorarios cobrados y presupuestados, pero no gastados al final del año fiscal, siguen estando disponibles para que la FDA los gaste en los años fiscales siguientes. En el año fiscal 2009 la FDA comprometió 512 millones de dólares procedentes de los ingresos por cobros por la ley PDUFA. Esta cantidad supuso el 60% de todos los fondos comprometidos por la FDA de todas las fuentes de financiación de la revisión de las solicitudes de fármacos para uso humano, lo que representó un gasto total de más de 855 millones de dólares por la FDA.[55] Aunque los honorarios de la ley PDUFA representan una limitación importante de recursos para las revisiones de la FDA, este método ha tenido éxito en general para mantener plazos satisfactorios en las revisiones reguladoras en EE. UU., a pesar de aumentar la tendencia a que los procesos de fabricación y estudios clínicos sean enviados desde el extranjero en apoyo de las solicitudes de NDA.

Programa de actuación práctica de los National Institutes of Health

Uno de los motivadores principales de una empresa de investigación clínica es el descubrimiento continuo de entidades químicas y biofarmacéuticas que componen la base de los nuevos tratamientos cardiovasculares. La vía de investigación básica aplicada que conduce estos desarrollos desde el banco de pruebas a la cama del enfermo depende del apoyo de la industria y del gobierno. Las ideas de riesgo alto o los tratamientos de trastornos poco frecuentes pocas veces atraen la inversión del sector privado y se necesitan recursos públicos para llenar ese vacío. En el programa de actuación de los National Institutes of Health (NIH) para investigación médica se potencia la investigación básica aplicada mediante la concesión de premios a la investigación científica clínica y básica (Clinical and Translational Science Awards [CTSA]).[56] Creado en octubre de 2006, el consorcio de los CTSA nació con la colaboración de 12 centros sanitarios docentes. Tras completar su implantación en 2012, incorporará en torno a 60 centros que constituyen un valioso recurso nacional para potenciar la ciencia clínica y básica aplicada.[57,58] Los miembros del consorcio CTSA deben ser investigadores básicos, básicos aplicados y clínicos, sociedades profesionales y empresas que tengan todos ellos el objetivo de facilitar el desarrollo de nuevos programas de investigación en los que se combinen los campos de la investigación básica aplicada y la investigación clínica.

Consideraciones sobre las patentes

Un nuevo fármaco está protegido habitualmente por varias patentes que cubren su estructura mediante una patente que se conoce como *composición de la sustancia* y otras que cubren los procesos de fabricación o de síntesis. Esas patentes caducan en momentos distintos del ciclo vital del producto que dependen del tiempo total necesario para introducir el fármaco en el mercado. La legislación sobre patentes no está armonizada a nivel mundial, con lo que las diversas patentes relacionadas con un fármaco caducan en momentos de tiempo diferentes en cada región. En general, un nuevo fármaco está protegido de la competencia de los genéricos mientras sus patentes se mantengan en vigor. La FDA también reconoce un período de exclusividad de 5 años para los fármacos nuevos que no han sido aprobados con anterioridad, período durante el cual no se puede presentar la solicitud para ningún fármaco genérico. Estas protecciones permiten al fabricante del compuesto original resarcirse de parte de los costes del desarrollo del fármaco. Un fabricante de productos genéricos tiene, en general, menos costes en los estudios y el desarrollo de la formulación genérica de un fármaco químico, ya que la composición y síntesis del producto ya son conocidas y puede acceder a parte de la información sobre su seguridad y eficacia. El desarrollo de los fármacos genéricos está regulado por el proceso abreviado de solicitud de un nuevo fármaco (Abbreviated New Drug Application [ANDA])[59] y la aplicación de la ley de restauración de términos de patentes y competencia en los precios de los fármacos (Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act) de 1984, que se conoce como ley *Hatch-Waxman*,[60] acelera el desarrollo de los fármacos genéricos al aplicar los estándares de concentración, calidad, pureza e identidad *(bioequivalencia)* como base para la aprobación en sustitución de la duplicación de los estudios clínicos. Según la ley Hatch-Waxman, un fabricante de productos genéricos también debe certificar en su ANDA que el fármaco genérico no infringe las patentes que protegen al fármaco original. Esta cláusula permite a los fabricantes pioneros retrasar la aprobación de las alternativas genéricas al denunciar las infracciones de patentes de las empresas que las desarrollan, un tiempo durante el cual los beneficios obtenidos del fármaco patentado superan los gastos del litigio.[61]

En cuanto a los fármacos biológicos y biofarmacéuticos, el grado de similitud con la versión genérica puede ser dudoso, ya que puede variar considerablemente en función de la complejidad del compuesto biológico original. Por este motivo, en muchos casos se utiliza el término *biosimilar* para describir estas copias y se reserva el término *genérico* para describir las copias de los fármacos químicos. El desarrollo de las copias de los compuestos biológicos es más caro en general en comparación con sus homólogos químicos genéricos, ya que es necesario abordar de alguna forma la incertidumbre que plantean los problemas de seguridad y eficacia. Promulgada en 2010, la ley de protección al paciente y atención médica asequible (Patient Protection and Affordable Care Act) autoriza a la FDA a aprobar fármacos biosimilares y concede a los fabricantes de fármacos biológicos 12 años de uso exclusivo antes de que se puedan presentar solicitudes de fármacos biosimilares de la competencia.[62]

Resumen

El campo de los tratamientos cardiovasculares cruza de una forma propia muchas fronteras de la ciencia básica aplicada, las estrategias corporativas y las normas federales. Los avances en el conocimiento de las enfermedades y de los mecanismos de acción de los fármacos han llevado a los investigadores y a la industria a buscar métodos más rápidos y eficientes para llevar los fármacos innovadores y los biológicos hasta la cama del enfermo. Simultáneamente, todo el entusiasmo que rodea a los tratamientos nuevos debe templarse mediante una protección responsable de la salud pública, aplicando garantías razonables de seguridad y eficacia. Las comunidades clínicas y docentes colaboran en el establecimiento de los umbrales necesarios e informan de la toma de decisiones normativas, mediante la elaboración de directrices de práctica clínica y la colaboración de los comités asesores de la FDA. Esta aplicación conjunta del «ciclo de un tratamiento clínico» constituye un sólido modelo de desarrollo para otras especialidades, a la vez que permite continuar su evolución para acomodarse a las tecnologías innovadoras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lasby CG. *Eisenhower's heart attack: how Ike beat heart disease and held on to the presidency*, Lawrence, KS, 1997, University Press of Kansas.
2. Federal Food Drug and Cosmetic Act. Section 505 [21 USC §355 (b)(1)(A)]. Available at http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/FDCActChapterVDrugsandDevices/ucm108125.htm. Updated April 30, 2009. Accessed August 30, 2011.
3. Integrilin [package insert]. Kenilworth, NJ, 2009, Schering-Plough.
4. Aggrastat [package insert]. Whitehouse Station, NJ, 2003, Merck.
5. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18-e209.
6. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: adaptive design clinical trials for drugs and biologics. Available at http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM201790.pdf. February 2010. Accessed August 30, 2011.

7. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: non-inferiority clinical trials. Available at http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM202140.pdf. March 2010. Accessed August 30, 2011.
8. Eisenstein EL, Collins R, Cracknell BS, et al. Sensible approaches for reducing clinical trial costs. *Clin Trials* 2008;5:75-84.
9. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:203-214.
10. Investigational New Drug Application. 21 CFR 312. Available at http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?cfrpart=312. Updated April 1, 2011. Accessed August 30, 2011.
11. U.S. Food and Drug Administration. Investigational New Drug (IND) Application. Available at http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/default.htm. Updated June 6, 2011. Accessed August 30, 2011.
12. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry, investigators, and reviewers: exploratory IND studies. Available at http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM078933.pdf. January 2006. Accessed August 30, 2011.
13. Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: content and format of investigational new drug applications (INDs) for phase I studies of drugs, including well-characterized, therapeutic, biotechnology-derived products. Available at http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM074980.pdf. November 1995. Accessed August 30, 2011.
14. Roden DM, Temple R. The U.S. Food and Drug Administration Cardio-renal Advisory Panel and the drug approval process. *Circulation* 2005;111:1697-1702.
15. U.S. Food and Drug Administration. Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. Available at http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/default.htm. Updated July 15, 2011. Accessed August 30, 2011.
16. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: clinical studies section of labeling for human prescription drug and biological products: content and format. Available at http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm075059.pdf. January 2006. Accessed February 8, 2011.
17. Labeling for oral hypoglycemic drugs of the sulfonylurea class. *Fed Regist* 1984;49:14331.
18. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: labeling for human prescription drug and biological products —implementing the new content and format requirements. Available at http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm075082.pdf. January 2006. Accessed February 7, 2011.
19. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: hypertension indication— drug labeling for cardiovascular outcome claims. Available at http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm075072.pdf. March 2008. Accessed February 7, 2011.
20. U.S. Food and Drug Administration. Official transcript: Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee meeting, April 1, 2009. Available at http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM151169.pdf. Accessed September 21, 2011.
21. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: diabetes mellitus—evaluating cardiovascular risk in new anti-diabetic therapies to treat type 2 diabetes. Available at http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf. December 2008. Accessed September 21, 2011.
22. Postmarketing reporting of adverse drug experiences. 21 CFR 314.80. Available at http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=314.80. Revised April 20, 2010. Accessed February 8, 2011.
23. U.S. Food and Drug Administration. Regulations and policies and procedures for postmarketing surveillance programs. Available at http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm090394.htm. Accessed February 7, 2011.
24. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry and FDA staff: "dear health care provider" letters: improving communication of important safety information. Available at http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM233769.pdf. November 2010. Accessed August 30, 2011.
25. Center for Drug Evaluation and Research. Manual of policies and procedures (6020.10): NDAs—"dear heath care providers" letters. Available at http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ManualofPoliciesProcedures/ucm082012.pdf. July 2, 2003. Accessed August 31, 2011.
26. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, et al. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1089-1095.
27. Temple R. NDA approval letter to Sanofi-Aventis for dronedarone. Available at http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2009/022425s000ltr.pdf. July 1, 2009. Accessed August 30, 2011.
28. Southworth MR. Supplemental NDA approval letter to Sanofi-Aventis for dronedarone. Available at http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2011/022425s005ltr.pdf. February 11, 2011. Accessed August 30, 2011.
29. Arbit HM. Investigator-initiated research: the IND and IDE processes. *SoCRA Source August* 2007:19-24.
30. Schwieterman WD. Regulating biopharmaceuticals under CDER versus CBER: an insider's perspective. *Drug Discov Today* 2006;11:945-951.
31. Kozlowski S, Woodcock J, Midthun K, Sherman RB. Developing the nation's biosimilars program. *N Engl J Med* 2011;365:385-388.
32. Angiomax [package insert]. Parsippany, NJ, 2005, The Medicines Company.
33. ReoPro [package insert]. Indianapolis, IN, 2005, Eli Lilly & Company.
34. Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, et al. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *N Engl J Med* 2009;360:816-823.
35. Califf RM, Harrington RA. American industry and the U.S. Cardiovascular Clinical Research Enterprise: an appropriate analogy? *J Am Coll Cardiol* 2011;58:677-680.
36. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2011;124:544-554.
37. Akkerhuis KM, Deckers JW, Boersma E, et al. Geographic variability in outcomes within an international trial of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes: results from PURSUIT. *Eur Heart J* 2000;21:371-381.
38. European Medicines Agency. The European Medicines Agency road map to 2015 the agency's contribution to science, medicines, health. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500067952.pdf. January 26, 2010. Accessed February 7, 2011.
39. Japan Pharmaceutical Manufacturers Association. Pharmaceutical administration and regulations in Japan. Available at http://www.jp/english/parj/pdf/2012.pdf. March 2012. Accessed April.
40. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH guidelines. Available at http://www.ich.org/products/guidelines.html. Accessed February 7, 2011.
41. Schipper I. Clinical Trials in Developing Countries: How to Protect People against Unethical Practices? Brussels, Belgium: European Parliament, 2009. Available at http://www.edctp.org/fileadmin/documents/ethics/Clinical_Trials_in_Developing_Countries_How_to_Protect_Peoples_Against_Unethical_Practices.pdf. Accessed February 7, 2011.
42. Adams CP, Brantner VV. Spending on new drug development. *Health Econ* 2010;19:130-141.
43. Investigational new drug application: definitions and interpretations. 21 CFR 312.3(b). Available at http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=312.3. Revised April 2, 2010. Accessed February 8, 2011.
44. Califf RM, Armstrong PW, Granger CB, et al. for the Virtual Coordination Centre for Global Collaborative Cardiovasculoar Research (VIGOUR) organization. Towards a new order in cardiovascular medicine: re-engineering through global collaboration. *Eur Heart J* 2010;31:911-917.
45. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Guideline for good clinical practice E6(R1). Available at http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf. June 10, 1996. Accessed February 8, 2011.
46. McCourt B, Harrington RA, Fox K, et al. Data standards: at the intersection of sites, clinical research networks, and standards development initiatives. *Drug Inf J* 2007;41:393-404.
47. Records and reports concerning adverse drug experiences on marketed prescription drugs for human use without approved new drug applications. 21 CFR 310.305. Available at http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=310.305. Revised April 2, 2010. Accessed February 8, 2011.
48. Mahaffey KW, Harrington RA, Akkerhuis M, et al. Systematic adjudication of myocardial infarction endpoints in an international clinical trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:180-186.
49. Kirwan BA, Lubsen J, de Brouwer S, et al. Diagnostic criteria and adjudication process both determine published event rates: the ACTION trial experience. *Contemp Clin Trials* 2007;28:720-729.
50. Kerr DR, Nasco E. Value of central event adjudication. *Stroke* 2009;40:e638.
51. U.S. Food and Drug Administration. Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) of 1992. Available at http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/ucm147983.htm. Updated May 20, 2009. Accessed February 8, 2011.
52. U.S. Food and Drug Administration. Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA) of 1997. Available at http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDAMA/FullTextofFDAMAlaw/default.htm. Updated October 22, 2009. Accessed February 8, 2011.
53. U.S. Food and Drug Administration. Prescription Drug User Fee Amendments of 2002. Available at http://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/ucm118851.htm. Updated April 30, 2009. Accessed February 8, 2011.
54. U.S. Food and Drug Administration. Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007. Available at http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FoodandDrugAdministrationAmendmentsActof2007/FullTextofFDAAALaw/default.htm. Updated August 17, 2009. Accessed February 8, 2011.
55. U.S. Food and Drug Administration. Executive summary: FY 2009 PDUFA financial report. Disponible en: http://www.fda.gov/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/UserFeeReports/FinancialReports/PDUFA/ucm226680.htm. Updated October 5, 2010. Accessed February 8, 2011.
56. Clinical and Translational Science Awards. Available at http://www.CTSAcentral.org. Accessed August 30, 2011.
57. National Center for Research Resources. Fact sheet: Clinical and Translational Science Awards. Available at http://www.ncrr.nih.gov/publications/pdf/ctsa_factsheet.pdf. Summer 2011. Accessed August 30, 2011.
58. NIH Common Fund. Translational research. Available at http://commonfund.nih.gov/clinicalresearch/overview-translational.aspx. Accessed August 30, 2011.
59. U.S. Food and Drug Administration. Abbreviated New Drug Application (ANDA): generics. Available at http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/abbreviatednewdrugapplicationandagenerics/default.htm. Updated March 21, 2011. Accessed August 30, 2011.
60. Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984, P.L. 98-417, 98 Stat. 1585 (1984). (codified as amended 21 U.S.C. §355 [1994]).
61. Eurek SE. Hatch-Waxman reform and accelerated market entry of generic drugs: is faster necessarily better? Duke Law Technol Rev 2003;rev 0018.
62. U.S. Food and Drug Administration. Biosimilars. Available at http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/default.htm. Updated August 17, 2011. Accessed August 30, 2011.

CAPÍTULO 3

Desarrollo de dispositivos utilizados en terapéutica cardiovascular: conceptos e implicaciones reguladoras

Frederick J. Schoen, Bram D. Zuckerman y Andrew Farb*

Perspectiva general

En los últimos 50 años nuevos dispositivos y otras innovaciones relacionadas han contribuido en gran medida al descenso de la mortalidad por causas cardiovasculares. De hecho, el avance del desarrollo de dispositivos cardiovasculares ha sido espectacular en los últimos decenios y ha permitido un incremento notable en la variedad y complejidad de los dispositivos y las pruebas diagnósticas disponibles para las enfermedades cardíacas. Los beneficios clínicos obtenidos en las enfermedades isquémicas, valvulares, miocárdicas, del ritmo cardíaco y la enfermedad vascular periférica han sido considerables.

El empleo de prótesis endovasculares con catéter surgió en los años noventa. Formadas inicialmente por alambres metálicos no recubiertos y después con recubrimientos con liberación de fármacos, las endoprótesis han revolucionado el tratamiento percutáneo de la ateroesclerosis coronaria grave.[1] Así, las endoprótesis metálicas están aprobadas como alternativa percutánea a la endoarterectomía carotídea quirúrgica y la sustitución valvular quirúrgica supuso un avance singular en las enfermedades valvulares, que comenzó en los años sesenta.[2] Contrastando con una tasa de *mortalidad* del 50% a 2 o 3 años en pacientes con estenosis aórtica crítica, la *supervivencia* después de la sustitución valvular quirúrgica con los dispositivos mecánicos o bioprotésicos contemporáneos llega al 50-70% a los 10 o 15 años.[3] La implantación transtorácica de válvulas aórticas y pulmonares es un nuevo abordaje para la sustitución valvular y las intervenciones menos invasivas se encuentran actualmente en diversas etapas de desarrollo, estudios clínicos y uso clínico.[4]

Los dispositivos que reparan o reemplazan la función de bombeo del corazón, como los dispositivos de asistencia ventricular (DAV) y los corazones artificiales implantables, se utilizan con menor frecuencia que las endoprótesis o las válvulas, pero su implantación permite la supervivencia de algunos pacientes que, de otro modo, sucumbirían sin un soporte cardíaco intensivo.[5] Los marcapasos, los desfibriladores automáticos implantables (DAI) y los catéteres de radiofrecuencia y crioablación han mejorado muchísimo el pronóstico de los pacientes con arritmias cardíacas que limitan las actividades del paciente y pueden ser mortales.[6] Los injertos vasculares sintéticos y las endoprótesis permiten la reparación eficaz de las arterias periféricas estenóticas y de la enfermedad aneurismática de la aorta torácica y abdominal.[7] Por último, los injertos vasculares también han permitido el acceso vascular a largo plazo para la hemodiálisis de los pacientes con insuficiencia renal que carecen de venas adecuadas para crear fístulas arteriovenosas (AV).[8]

Los dispositivos cardiovasculares implantados de forma más permanente se han diseñado para tratar afecciones médicas subyacentes o para mejorar la funcionalidad. No obstante, el fracaso de un dispositivo o las interacciones entre otros tejidos y el biomaterial pueden causar complicaciones que podrían necesitar la reintervención, aumentando la morbilidad y llegando incluso a provocar la muerte. En algunos casos, los resultados nocivos se presentan después de muchos años de efectos favorables sin incidentes (fig. 3-1).

La evaluación de la seguridad y eficacia de los productos nuevos en el campo cardiovascular y la evaluación permanente de los productos ya aprobados es todo un problema. El Center for Devices and Radiological Health (CDRH) de la Food and Drug Administration (FDA) tiene una función esencial en la promoción y protección de la salud pública, al garantizar que los dispositivos comercializados en EE. UU. proporcionan garantías razonables de seguridad y eficacia, y confieren un perfil favorable de riesgo/beneficio para la población a la que van destinados.

En este capítulo se comenta el proceso de desarrollo de dispositivos médicos cardiovasculares y su validación, se revisa la normativa y se describen las diferencias en la regulación de dispositivos con respecto a la de los fármacos. Además, se tratan algunos temas especiales de interés para el médico en ejercicio, como son la utilización en indicaciones no aprobadas y las responsabilidades de los cardiólogos para garantizar la utilización segura y eficaz de los dispositivos.

*El presente trabajo contiene la opinión profesional de los autores y no representa un documento oficial, directrices de la agencia o la política del gobierno de los EE. UU., el Department of Health and Human Services o la Food and Drug Administration, ni debe deducirse ningún apoyo oficial al mismo.

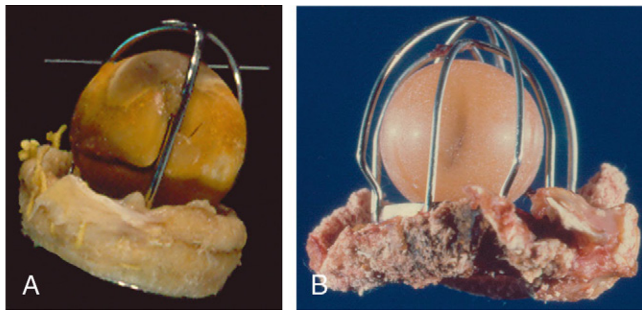


FIGURA 3-1 Fracaso de válvulas cardíacas protésicas. **A.** Varianza esférica (absorción de los lípidos sanguíneos, con la consecuente tumefacción, agrietamiento e inmovilización del oclusor) 19 años después de la implantación de una válvula cardíaca de bola enjaulada. **B.** Una endocarditis infecciosa 22 años después de la implantación de una válvula cardíaca de bola enjaulada.

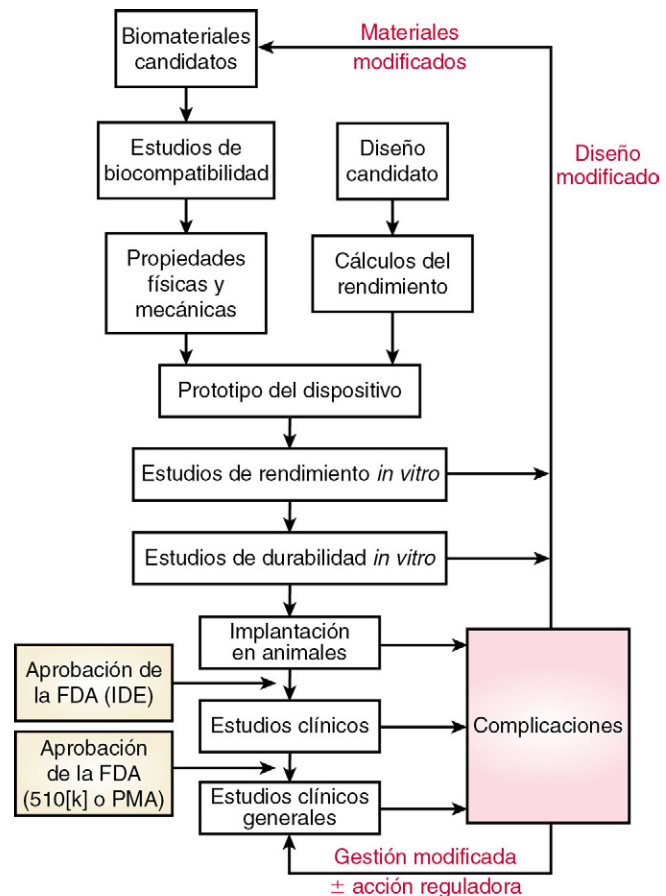


FIGURA 3-2 Desarrollo y validación de un dispositivo médico cardiovascular. Se indican los puntos en los que pueden surgir problemas y las posibles estrategias genéricas para solucionarlos. Asimismo, se muestran los momentos de acciones reguladoras. *FDA,* Food and Drug Administration; *IDE,* exención de un dispositivo en investigación; *PMA,* solicitud de aprobación precomercialización.

Desarrollo de dispositivos médicos y diferencias respecto al desarrollo de fármacos

Desarrollo y aplicación de dispositivos cardiovasculares: perspectiva general

El proceso de desarrollo de los dispositivos médicos ha ido complicándose progresivamente en los últimos años como consecuencia de la llegada de nuevas tecnologías y de nuevos requisitos normativos, así como por la mayor importancia que han adquirido las decisiones de reembolso en la comercialización con éxito de un dispositivo.[9] Para que el proceso discurra según lo previsto, es necesaria una programación estratégica con decisiones coordinadas y un método científico y empresarial coherente y riguroso. Para el desarrollo y la utilización clínica de un dispositivo médico se requiere un proceso complicado, progresivo pero no totalmente lineal, que abarca desde la creación del concepto y el desarrollo del prototipo al desarrollo de la propiedad intelectual, el cumplimiento de la normativa, los aspectos de reembolso, los modelos empresariales y la investigación y el desarrollo (incluido el trabajo científico y de ingeniería necesario para pasar desde el concepto en sus primeras etapas hasta un dispositivo final, validado y listo para el usuario), sin olvidar los estudios clínicos, los problemas de comercialización e implicación de terceros y la gestión de la calidad y del proceso hasta terminar en su fabricación, venta y distribución.[10] Desde una perspectiva técnica, las principales consideraciones para el desarrollo de un concepto de diseño que responde a una necesidad clínica comprenden la selección y evaluación de los biomateriales idóneos y la incorporación de los materiales en el prototipo de un dispositivo que permita evaluar su funcionalidad y las posibles complicaciones que podrían presentarse en el estudio en el laboratorio y en los modelos animales (fig. 3-2). Después de la aprobación por la FDA de la *exención de un dispositivo en investigación* (IDE) se puede comenzar el estudio clínico en el hombre de un dispositivo en investigación que presente un riesgo importante, con las condiciones del estudio minuciosamente controladas. Todos los datos preclínicos y clínicos son objeto de evaluación reguladora antes de la entrada en el mercado, mediante una notificación precomercialización (vía 510[k]) o una vía reguladora de solicitud de aprobación precomercialización (PMA) (v. más adelante). En cualquier momento durante el desarrollo y la utilización de un dispositivo en investigación se pueden presentar resultados adversos que requieren un análisis específico, que con frecuencia incluye la extracción del dispositivo y su estudio anatomopatológico, y se hace necesario reevaluar el concepto del dispositivo, modificar el biomaterial o el diseño y ajustar el tratamiento del paciente que lo ha recibido. Cualquiera de esas modificaciones implicará una revisión reguladora.

Diferencias entre dispositivos y fármacos: implicaciones reguladoras

Los dispositivos y los fármacos difieren tanto en su desarrollo como en las vías reguladoras. Los *fármacos* se rigen por el mandato legal otorgado a la FDA por el Congreso de los EE. UU.: se trata de entidades químicas que pueden metabolizarse antes o después de su acción prevista, tienen una semivida mensurable y, finalmente, se metabolizarán o excretarán. Los fármacos solucionan un problema bioquímico, su acción es sistémica y no pueden verse directamente, y a menudo su mecanismo de acción no se conoce con detalle. Por el contrario, los dispositivos solucionan predominantemente un problema físico, mecánico o de otro tipo, su acción prevista es local en general y su mecanismo se puede observar directa o indirectamente. Además, aunque los fármacos se metabolizan o excretan con una semivida mensurable y se puede cambiar la dosis o interrumpir la administración con facilidad, los dispositivos son a menudo implantes permanentes y su extracción puede tener implicaciones clínicas importantes. Por lo tanto, las interacciones de un dispositivo con el paciente son con frecuencia permanentes y los riesgos de los efectos adversos posibles pueden prolongarse durante muchos años. Además, a diferencia de un régimen farmacológico, el incumplimiento de un dispositivo médico implantado no es una opción, aunque el incumplimiento con los regímenes farmacológicos adyuvantes, como los anticoagulantes o antiagregantes, puede causar graves problemas.

Es frecuente que cirujanos e intervencionistas participen en el desarrollo y la evaluación de los dispositivos y de la técnica quirúrgica, por lo que la pericia y, por tanto, el grado de experiencia con un tipo de dispositivo en particular pueden tener una importancia clave en el éxito de su utilización. En los estudios con fármacos en fase III a menudo se recluta a miles de pacientes en un período de tiempo relativamente breve, pero el número de pacientes disponibles para los estudios clínicos esenciales de dispositivos nuevos o modificados es habitualmente menor. Además, tampoco es viable efectuar estudios controlados y aleatorizados (RCT) con un diseño doble ciego para evaluar los dispositivos. Las empresas más grandes dominan en la industria farmacéutica, pero otras más pequeñas están estrechamente vinculadas al desarrollo de los dispositivos médicos desde su concepción hasta la entrada en el mercado, y las primeras etapas del proceso pueden estar marcadas por la innovación repetitiva en el diseño y los biomateriales del dispositivo.[11]

En la tabla 3-1 se resumen las principales características de los dispositivos y fármacos que influyen en el desarrollo y la revisión reguladora,

TABLA 3-1 Comparación entre el desarrollo de un fármaco y un dispositivo

CARACTERÍSTICA DEL DESARROLLO	DISPOSITIVO	FÁRMACO
Velocidad de cambio de la tecnología	Rápida	Lenta
Mecanismo de acción	Efecto físico	Efecto químico
Duración	Larga	Breve
Posibles problemas de cumplimiento	No	Sí
Curva de aprendizaje	Sí	No
Facilidad de evaluación *in vitro*	Alta	Baja
Capacidad tratamientos enmascarados	Difíciles	Fáciles
Capacidad de reclutar grupos grandes de pacientes	Difícil	Fácil

e incluyen factores tanto relacionados con el dispositivo como con la población. En algunas publicaciones contemporáneas se ha ampliado el estudio de estas diferencias.[12,13]

Principios normativos

Dispositivos médicos: historia de su regulación y sistema de clasificación

A través del Medical Device Amendments se creó en 1976 un sistema para que la FDA realizara los procesos de revisión de los dispositivos médicos y productos sanitarios. Se diseñaron tres niveles de clasificación independientes basados en el grado de riesgo clínico del dispositivo. Los *dispositivos de clase I* incluyen aquellos dispositivos médicos y productos sanitarios de riesgo mínimo, como vendas, guantes para exploración y algunos instrumentos manuales para cirugía. La mayoría de los dispositivos de clase I están exentos del proceso de notificación precomercialización y de la aprobación por la FDA antes de su lanzamiento, aunque están sujetos a controles generales (los requisitos básicos de la ley de alimentos, fármacos y cosméticos [Food, Drug and Cosmetic Act]) y sus enmiendas, aplicables a todos los dispositivos médicos y productos sanitarios) que incluyen el registro del producto y una serie de requisitos, normas de correcta fabricación, requisitos del prospecto, disposiciones de prohibición y requisitos de comunicación de dispositivos médicos (MDR).

Los *dispositivos de clase II* representan un riesgo intermedio y en su mayoría requieren la presentación de una solicitud 510(k) ante la FDA antes de que se apruebe su comercialización. Ejemplos de dispositivos cardiovasculares de clase II son guías, catéteres guía, vainas introductoras, dispositivos para hemostasia y dispositivos para electrocardiografía informatizada. Además de los controles generales, los dispositivos de clase II deben cumplir también los controles especiales, que incluyen requisitos en el prospecto específicos de cada dispositivo, estándares de rendimiento y seguimiento poscomercialización.

Los dispositivos de más alto riesgo se clasifican como *dispositivos de clase III,* que se utilizan para soportar o mantener la vida humana, tienen una gran importancia para prevenir el deterioro de la salud humana o presentan un riesgo potencial irracional de lesiones o enfermedad (21 Code of Federal Regulations [CFR], parte 814).[14] En la mayoría de los casos, los dispositivos de clase III requieren la propuesta de PMA y su aprobación por la FDA antes de la comercialización. Cualquier dispositivo que se distribuyera comercialmente antes de la aprobación del Medical Device Amendments en 1976 se consideró un dispositivo *previo a la enmienda* y se avaló en consecuencia, es decir, se le permitió continuar la comercialización sin una nueva revisión por la FDA, salvo que esta hubiera emprendido alguna acción reguladora específica que requiriese una PMA. Estos dispositivos se asignaron a la clase de dispositivos menos regulada que permitiera mantener una garantía razonable de seguridad y eficacia. Un dispositivo que se comercializase por primera vez después de 1976 debía cumplir los requisitos reguladores de su clasificación de dispositivo correspondiente.

Vías de revisión normativa de los dispositivos cardiovasculares

El primer paso del proceso de evaluación de un dispositivo consiste en determinar su nivel de clasificación para determinar los requisitos reguladores. Basándose en la clasificación del dispositivo, el fabricante del mismo podría adoptar una de las dos vías reguladoras principales: la propuesta de notificación precomercialización 510(k) o la propuesta de PMA (fig. 3-3).

NOTIFICACIÓN PRECOMERCIALIZACIÓN 510(k)

La Medical Device Amendments de 1976 añadía una disposición sobre la notificación precomercialización a la sección 510(k) de la Food, Drug and Cosmetic Act según la cual se requería que cada compañía debía registrar sus instalaciones de fabricación en la FDA. Para aquellos dispositivos que requiriesen una propuesta 510(k) antes de la comercialización, la solicitud debería incluir la descripción del diseño del dispositivo, su función y los principios de funcionamiento, referencias a los estándares de rendimiento si es posible, las referencias de todos los informes publicados y no publicados, el prospecto propuesto y la información de fabricación. Además, el fabricante tiene que demostrar que el dispositivo nuevo es «sustancialmente equivalente» a uno o más dispositivos legalmente comercializados, que se conocen como *dispositivos previamente homologados,* tanto por su uso previsto como por su tecnología o rendimiento. Si el dispositivo nuevo presenta algunas características tecnológicas diferentes, las diferencias no deben plantear dudas nuevas de seguridad o eficacia y el fabricante debe demostrar que el dispositivo nuevo es al menos tan seguro y eficaz como su homólogo ya existente. La FDA dispone de un plazo legal de 90 días para revisar el tema y tomar una decisión de aprobación de comercialización. El fabricante debe recibir el escrito de aprobación de la FDA que le permite comercializar el dispositivo antes de distribuirlo comercialmente en EE. UU.

La mayoría de los dispositivos que ha aprobado la FDA en el mercado de los EE. UU. ha entrado por la vía del proceso de notificación precomercialización 510(k) y también la mayoría ha sido aprobada después de que la FDA revisara el estudio preclínico exhaustivo (estudios en el banco de pruebas y en animales, cuando sea necesario). Por ejemplo, los catéteres para angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) se consideran dispositivos de clase II. Un catéter nuevo para ACTP requeriría en general solo el estudio en el banco de pruebas, pero estaría justificado solicitar un estudio clínico nuevo si las indicaciones de uso fueran muy diferentes o si la tecnología utilizada plantease dudas de seguridad o eficacia que pudieran abordarse solo mediante un estudio clínico. Aproximadamente, del 10 al 15% de las propuestas 510(k) contienen datos procedentes de estudios clínicos. Por ejemplo, un dispositivo intravascular para protección frente a embolias es un dispositivo de clase II que normalmente necesita datos clínicos para determinar una equivalencia sustancial.

SOLICITUD DE APROBACIÓN PRECOMERCIALIZACIÓN

Como condición previa para la aprobación de una PMA por la FDA, el fabricante debe demostrar una garantía razonable de la *seguridad* y *eficacia* de un dispositivo para sus indicaciones de uso. Para los dispositivos cardiovasculares de clase III, como las válvulas cardíacas, los marcapasos, las endoprótesis intracoronarias y los dispositivos de soporte circulatorio, la demostración de la seguridad y eficacia casi siempre requiere la obtención de datos clínicos para sentar las bases de la aprobación del producto. Para determinar la seguridad y eficacia de un dispositivo de clase III la FDA tiene en cuenta algunos factores como son la utilización prevista del dispositivo, la población a la que va dirigido, su fiabilidad y el riesgo de su uso en comparación con el beneficio probable del mismo. Para determinar la seguridad y la eficacia con una garantía razonable, la FDA se basa en la *evidencia científica válida.*[15]* Los datos que aportan evidencias científicas válidas se clasifican jerárquicamente desde RCT, estudios parcialmente controlados, estudios sin controles equiparables e historias de casos bien documentados presentadas por expertos cualificados para comunicar una experiencia importante en un paciente con un dispositivo comercializado.

*21 CFR § 860,7(c)(2) La evidencia científica válida se define como la «evidencia procedente de investigaciones correctamente controladas, estudios parcialmente controlados, estudios y ensayos objetivos sin controles comparables, exposiciones de casos clínicos bien documentados realizados por expertos cualificados e informes de experiencias importantes con pacientes con un dispositivo comercializado, a partir de los cuales los expertos cualificados pueden concluir adecuada y razonablemente que existe una garantía razonable de la seguridad y eficacia de un dispositivo en sus condiciones de uso».

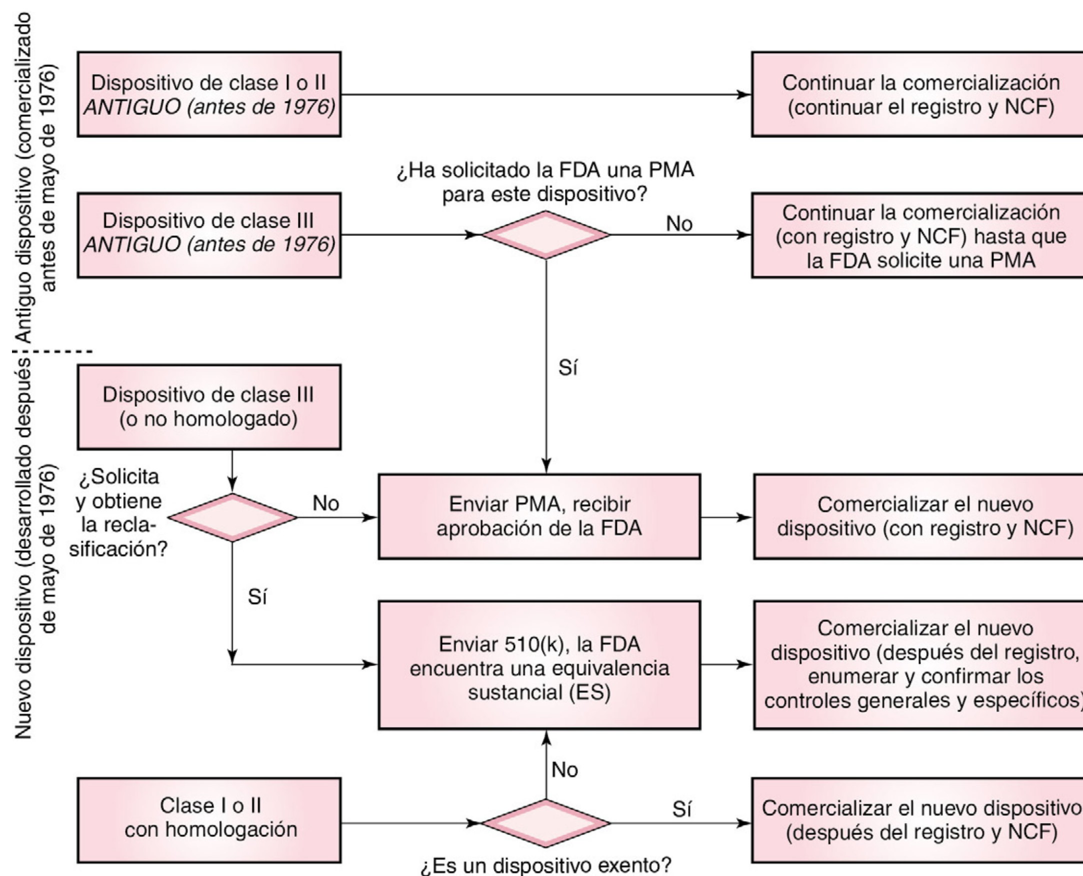


FIGURA 3-3 Vías de autorización y aprobación de comercialización. *FDA,* Food and Drug Administration; *NCF,* normas correctas de fabricación; *PMA,* solicitud de aprobación precomercialización.

El objetivo principal de la FDA al revisar un dispositivo es evaluar su utilidad clínica a partir de su perfil riesgo/beneficio para determinar la seguridad y eficacia del producto. La interpretación que hace ese organismo de las evidencias científicas válidas para aprobar el dispositivo médico es ahora más rigurosa ante los dispositivos cardiovasculares que, en los primeros diez años del siglo XXI, incorporando la mayor utilización de estudios aleatorizados, controlados e incluso enmascarados cuando proceda.

EXENCIÓN DE UN DISPOSITIVO EN INVESTIGACIÓN

Los estudios clínicos realizados en EE. UU. con dispositivos en investigación que representan un riesgo importante para el hombre (algunos dispositivos de clase II y todos los de clase III) se realizan bajo una solicitud de IDE aprobada por la FDA. En las solicitudes de IDE se incluye normalmente la descripción detallada del dispositivo, las indicaciones propuestas, un informe de las investigaciones anteriores, incluidos todos los estudios no clínicos (banco de pruebas y animales), la experiencia clínica anterior, un resumen del proceso de fabricación y de los sistemas de calidad, el plan de investigación propuesto, el prospecto propuesto y el documento de consentimiento informado que se usará en el estudio. La aprobación por la FDA de un IDE implica el permiso al fabricante o investigador clínico de realizar un estudio con un dispositivo en investigación o un dispositivo aprobado para indicaciones no aprobadas en pacientes en EE. UU. con el fin de obtener datos que apoyen la seguridad y eficacia del dispositivo. El objetivo de un IDE es «alentar (...) el descubrimiento y desarrollo de dispositivos útiles para uso humano», a la vez que se protege la salud pública y se garantiza que se realizan las investigaciones clínicas de una forma segura y ética (21 CFR §812,1[a]). Para que los investigadores mantengan una libertad óptima durante el desarrollo de dispositivos, el plazo legal para que la FDA complete su revisión de una solicitud de IDE es de 30 días naturales. Después de revisar la solicitud de IDE, la FDA puede conceder: 1) la aprobación completa para empezar el estudio clínico; 2) la aprobación condicionada, que indica que la FDA considera que el estudio es suficientemente seguro para comenzar pero que hay algunos aspectos pendientes que el promotor debe abordar antes de la aprobación completa, o 3) desaprobación. Los datos clínicos obtenidos en un estudio al amparo de una IDE aprobada pueden utilizarse a continuación para apoyar un 510(k) o una PMA, dependiendo de la vía de comercialización necesaria.

EXENCIÓN DE DISPOSITIVOS PARA USO HUMANITARIO

La solicitud de una exención de dispositivos para uso humanitario (*humanitarian device exemption* [HDE]) es una opción para aquellos dispositivos destinados a una población de pacientes muy pequeña (<4.000 sujetos por año) para una afección clínica poco frecuente. Una solicitud de HDE es parecida tanto en forma como en contenido a una PMA y tiene los mismos requisitos de seguridad, si bien, y a diferencia de aquella, en la que los dispositivos deben aportar una garantía razonable de seguridad y eficacia, la solicitud de HDE debe demostrar que el dispositivo es seguro y proporciona un *beneficio probable* al paciente.

Normativa: aspectos actuales

Estudios aleatorizados frente a no aleatorizados en la evaluación de un dispositivo médico

Para determinar el estado que constituye un nivel adecuado de *evidencia científica válida* se depende del tipo de tecnología utilizada y del riesgo que suponga el dispositivo. La FDA considera que los datos obtenidos en RCT son los de máximo valor científico y, en consecuencia, alienta la utilización de RCT en estudios de dispositivos cardiovasculares. No obstante, la utilización de un diseño de RCT puede ser un problema con algunos dispositivos cardiovasculares por problemas del tamaño de la muestra o por problemas éticos. Las tasas bajas de acontecimientos adversos que se asocian a las tecnologías de dispositivos perfectamente desarrolladas, como las válvulas cardíacas protésicas implantadas mediante cirugía, requerirían un tamaño de la muestra inviable para demostrar la superioridad o la no inferioridad del dispositivo nuevo comparado con el control. En cuanto a las entidades patológicas para las que no hay tratamiento de referencia o el tratamiento de referencia es insuficiente, la ausencia de equivalencia clínica puede crear problemas éticos al obligar

a la aleatorización de los pacientes a un grupo de estudio que médicos o pacientes pueden percibir como inferior. En consecuencia, para evaluar adecuadamente la tecnología del dispositivo se deben mantener las exigencias de la máxima validez científica frente a la realidad práctica de la realización del estudio clínico (y su finalización efectiva). Por este motivo, los estudios clínicos no aleatorizados pueden ser aceptables en algunas situaciones en apoyo de una solicitud de comercialización.[16,17]

Para las válvulas cardíacas quirúrgicas, una tecnología perfectamente desarrollada con perfiles de rendimiento y tasas de complicaciones bien definidos, la FDA adoptó el abordaje de utilizar un conjunto de datos de controles históricos evaluados rigurosamente en estudios con un solo grupo de pacientes para definir las tasas aceptables de las complicaciones más frecuentes de las válvulas cardíacas nuevas. En 1993, tras consultar con un comité de expertos de la industria y del ámbito docente, la FDA desarrolló los criterios objetivos de rendimiento (OPC) a partir de los datos de pacientes incluidos en los estudios de válvulas cardíacas quirúrgicas aprobados por la FDA, que representaban un tamaño de la muestra de 800 válvulas al año.[18,19] Este abordaje de OPC es un método eficiente para evaluar las válvulas cardíacas quirúrgicas nuevas que son presentadas a la FDA para su aprobación.[20]

Además, se puede evaluar la seguridad y eficacia de los cambios acumulados aplicados al diseño de un dispositivo cardiovascular existente, como el catéter electrofisiológico de ablación perfectamente caracterizado y con datos de estudios de ingeniería y con animales, con un estudio clínico con un solo grupo en algunas circunstancias, si bien la utilización de un estudio no aleatorizado debe incluir una selección minuciosa de los controles históricos idóneos (v. capítulo 1). Además, se debería desarrollar un plan de análisis estadístico detallado que tuviera en cuenta las diferencias en las covariables clínicas en el período inicial del estudio, así como otras mejorías relacionadas con el tiempo que se pudieran producir en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y que pudieran suponer un sesgo respecto a los datos de los controles históricos. Los métodos estadísticos, como el análisis de la puntuación de la tendencia, son útiles para equilibrar las covariables medidas entre grupos de tratamiento no aleatorizados.[21] No obstante, cabe resaltar que no todos los estudios no aleatorizados están sujetos a sesgo y, a pesar del rigor con el que se aplican, los análisis de puntuación de la tendencia y otros métodos de ajuste estadístico presentan limitaciones importantes. Además, en muchos estudios de dispositivos nuevos se incluye una fase de «rodaje» para tener en cuenta la curva de aprendizaje del médico.

Criterios de valoración y criterios de valoración sustitutos en estudios de dispositivos cardiovasculares

Idealmente, los criterios de valoración de un estudio clínico deben ser objetivos, fácilmente evaluables, clínicamente importantes, significativos para los pacientes, interpretables por los médicos y evaluables en un estudio de un tamaño razonable. Para determinar la seguridad y eficacia de un dispositivo hay que prestar especial atención a la sección de los criterios de valoración más informativos y relevantes para los estudios clínicos. En la mayoría de los dispositivos cardiovasculares se utilizan parámetros de resultado clínico, como la muerte, el infarto de miocardio (IM), el accidente cerebrovascular y el ingreso por insuficiencia cardíaca congestiva. También es frecuente utilizar criterios de valoración compuestos que representan combinaciones de parámetros clínicamente importantes, como los episodios cardíacos adversos mayores (muerte, IM y revascularización de una lesión objetivo) y el fracaso del vaso objetivo (muerte cardíaca, IM en el vaso objetivo y revascularización del vaso objetivo). Los criterios de valoración compuestos son más adecuados para enfermedades bien definidas, cuando existe acuerdo sobre que todos los componentes por separado son clínicamente importantes y cuando se espere que todos los componentes por separado se afecten en la misma dirección (p. ej., tendencia a reducir las tasas de muerte, IM y accidente cerebrovascular).

Las principales desventajas de los criterios de valoración compuestos son la amplificación de los beneficios del tratamiento y el incremento del número total de episodios, de manera que se pueda reducir el tamaño de la muestra. Sin embargo, también son evidentes algunas limitaciones posibles sobre la capacidad de interpretación de los datos aportados con un criterio de valoración compuesto. Por ejemplo, en la mayoría de los casos se aplica el mismo peso a todos los componentes, asumiendo que tienen la misma importancia, lo que podría no estar justificado y dificultaría el consenso sobre el esquema de ponderación aceptable entre cada uno de los componentes. También es posible que los resultados de cada componente presenten una tendencia en direcciones opuestas (p. ej., menores tasas de repetición de la revascularización pero tasas de IM más altas). Por último, la diferencia de resultados entre la intervención nueva y el control puede deberse al componente clínicamente *menos* importante del criterio de valoración compuesto.

Con algunos dispositivos cardiovasculares, las mejoras sucesivas introducidas en su tecnología han hecho disminuir las tasas de episodios adversos. Es evidente que se desea logar la mejoría de los resultados en un paciente, pero así se logra el efecto de que será más difícil realizar análisis comparativos en los estudios de la siguiente generación de dispositivos. La tecnología aplicada a las endoprótesis coronarias con liberación de fármacos (que se conoce como DES) es un ejemplo.* Los dos primeros dispositivos que fueron aprobados, la endoprótesis coronaria con liberación de sirolimús de Cypher y la endoprótesis coronaria con liberación de paclitaxel de Taxus, se estudiaron en comparación con endoprótesis metálicas como controles en sus estudios esenciales y se demostró que reducían las tasas de episodios adversos cardíacos mayores como consecuencia de la reducción espectacular en las tasas de repetición de la revascularización.[22,23] En un estudio de un DES frente a otro, las tasas bajas de episodios hacen necesario un número mucho mayor de pacientes en el estudio para demostrar la superioridad o la no inferioridad del dispositivo nuevo en comparación con la endoprótesis de control. Una forma posible de abordar el diseño de estudios viables consiste en incluir una población más enriquecida que incluya sujetos de riesgo más alto (p. ej., pacientes con IM sin elevación del segmento ST) o lesiones más complejas (lesiones largas o vasos pequeños), que se asociarían a tasas de episodios más altas.

Un *criterio de valoración sustituto* es un marcador con el que, como su nombre indica, se pretende sustituir un criterio de valoración clínica y se espera que prediga los resultados clínicos basándose en los datos epidemiológicos, terapéuticos, fisiopatológicos o de otro tipo científico. Para considerarse válido, el criterio de valoración sustituto debe cumplir dos criterios esenciales: en primer lugar, debe ser altamente predictivo del resultado clínico y, en segundo lugar, debe reflejar el efecto del tratamiento, tanto en sentido positivo como negativo, en el resultado clínico (v. capítulo 1).[24] En los estudios de fármacos cardiovasculares la reducción de la presión arterial y el efecto hipolipemiante se han utilizado como criterios de valoración fisiológicos y bioquímicos sustitutos en la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular, respectivamente. Los criterios de valoración sustitutos se conciben como mediciones alternativas del resultado para tecnologías como la DES o para dispositivos diseñados para reducir el tamaño de un IM.

La estenosis porcentual del diámetro y la pérdida tardía de la luz son posibles marcadores sustitutos de los criterios de valoración de la eficacia clínica en estudios de endoprótesis coronarias. En varios de ellos se demuestra que esas mediciones de resultados en las angiografías sirven como marcador sustituto de la necesidad de repetir los procedimientos de revascularización en el tratamiento de lesiones coronarias no complejas. Por lo tanto, la estenosis porcentual del diámetro y la pérdida tardía de la luz tienen la ventaja de proporcionar datos cuantitativos para comparar estrategias diferentes de implantación de endoprótesis y, en consecuencia, pueden aumentar la diferencia en el tamaño del efecto entre los tratamientos, para lo que se requieren menos pacientes en el estudio.

La utilización exclusiva de criterios de valoración sustitutos basados en estudios de imagen plantea varios problemas. Los criterios de valoración angiográficos requieren imágenes de calidad óptima, planos constantes en el seguimiento respecto al procedimiento índice y protocolos y programas informáticos estandarizados en el laboratorio central. Por definición, los criterios de valoración sustitutos angiográficos implican un alto grado de cumplimiento de los sujetos respecto al seguimiento angiográfico. Ante las tasas bajas de episodios esperadas, los pacientes pueden ser reacios a someterse a la repetición de un estudio de imagen invasivo motivada por el estudio y no por los síntomas. La aceptabilidad de los resultados del estudio podría verse comprometida por la

*Obsérvese que la FDA clasifica oficialmente las DES como productos combinados de fármaco y dispositivo médico, con características de ambos tratamientos. Según la denominación oficial de ese organismo, el CDRH ha actuado como centro revisor principal de las DES, actuando el Center for Drug Evaluation and Research como órgano consultivo. Por tanto, la vía de estudio clínico de una DES ha seguido la vía de PMA para la aprobación del dispositivo. Los dispositivos combinados se comentan más adelante en este capítulo.

pérdida de datos consecuente con la tasa importante de abandonos de los pacientes. Además, se desconoce si estos modelos de criterios de valoración sustitutos basados en estudios de imagen se podrían aplicar a subgrupos de pacientes y lesiones más complicados. Por último, aunque la utilización de un criterio sustituto válido puede dar lugar a un menor tamaño de la muestra para demostrar la eficacia de un dispositivo, este abordaje no es adecuado a menudo para evaluar la seguridad de un dispositivo. Se pueden plantear otros métodos de diseño de estudios que combinen las mediciones convencionales de resultados clínicos con un parámetro sustituto validado, posiblemente como criterios de valoración coprincipales. Debido a estas consideraciones, los criterios de valoración sustitutos pueden ser más útiles como criterios de valoración principales de la eficacia para dispositivos de segunda generación y posteriores (es decir, variaciones iterativas en un dispositivo aprobado). La exploración continuada de criterios de valoración sustitutos científicamente válidos y los diseños innovadores de los estudios facilitan el desarrollo de estrategias útiles para evaluar las nuevas tecnologías.[25]

Enmascaramiento para el estudio de dispositivos cardiovasculares

La utilización del enmascaramiento refuerza la integridad del efecto del tratamiento mediante la asignación de pacientes en un RCT. Por ejemplo, en los estudios esenciales que se han llevado a cabo con los DES de Cypher y Taxus se aplicaron diseños doble ciego, dado que el aspecto de los productos era visual y radiológicamente idéntico. Sin embargo, en la mayoría de los estudios de dispositivos cardiovasculares no puede aplicarse un diseño doble ciego, debido a las características físicas o al modo de acción del dispositivo, como sucede al estudiar dos DES diferentes en los que el cirujano y el personal del laboratorio de cateterismo conocen el tratamiento asignado por las propiedades físicas propias de cada producto. Además, no es posible enmascarar ni al paciente ni al cirujano cuando se aplican determinadas estrategias de tratamiento, como la intervención coronaria percutánea (ICP) frente a la cirugía de derivación. En consecuencia, no siempre se puede acomodar el enmascaramiento de los pacientes y de los médicos que realizan la implantación en los estudios de dispositivos. Por ejemplo, en el estudio Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH), en el que pacientes con insuficiencia cardíaca terminal se aleatorizaron para recibir un dispositivo de asistencia ventricular izquierda o el mejor tratamiento médico, no podría ser enmascarado.[26] Los estudios aleatorizados pero no enmascarados también han sido útiles para comparar tratamientos quirúrgicos e intervencionistas para las obstrucciones arteriales coronarias,[27] diferentes tipos de prótesis valvulares cardíacas (sustitutos mecánicos frente a biológicos)[28] y sustitución valvular abierta frente a procedimiento transcatéter.[29]

Ante estas limitaciones en el enmascaramiento para el estudio, hay que reconocer que el sesgo del investigador o del paciente que se introduce al conocer la asignación del tratamiento podría actuar como posible factor de confusión de los resultados del estudio clínico y disminuir su validez científica. En consecuencia, el diseño de un estudio debería incorporar el enmascaramiento en la máxima medida posible, manteniéndolo para pacientes, investigadores y personal del estudio que lleva a cabo las evaluaciones de seguimiento clínico. Además, la utilización de criterios de valoración objetivos, y no subjetivos, y de herramientas de análisis que permitan evaluar el posible efecto del sesgo en el resultado del estudio aumenta la validez científica de sus resultados.

Utilización de datos obtenidos en el extranjero para la aprobación de un producto en EE. UU.

Una de las posibles ventajas de la obtención de datos en zonas geográficas distintas, en un solo estudio mundial o en varios estudios individuales, es la capacidad de evaluar el rendimiento del dispositivo en una población más diversa de la que puede obtenerse en una sola población geográfica. En consecuencia, los resultados del estudio pueden ser más generalizables a una población de pacientes más amplia y, además, la demostración de un rendimiento comparable del dispositivo en regiones diferentes puede aportar una conclusión más sólida sobre la seguridad y la eficacia del producto.

Cada vez es más frecuente que los estudios de dispositivos cardiovasculares se realicen en centros situados fuera de los EE. UU. y la FDA considerará que los datos obtenidos en ellos son evidencias de apoyo para la aprobación de un producto en dicho país (21 CFR § 814,15). No obstante, se debe demostrar que estos datos son *aplicables a la población y a la práctica clínica de EE. UU.* Los datos que se obtengan podrían tener una escasa aplicabilidad si no se tienen en cuenta las posibles diferencias en las poblaciones de pacientes y en las características del estudio antes de iniciar los estudios fuera de EE. UU.

Una consideración clave a la hora de valorar los datos obtenidos fuera de EE. UU. es su generalizabilidad a la población de pacientes de ese país. Los factores importantes son las características demográficas y clínicas de los pacientes, las diferencias geográficas en la práctica médica y las diferencias en los protocolos del estudio, en especial en el grado en que se vigile en los pacientes la aparición de los episodios clínicos y el seguimiento a largo plazo. Se recomienda aplicar un análisis estadístico preespecificado para evaluar la comparabilidad de los datos, estudiando la homogeneidad de las covariables demográficas y del procedimiento entre los centros y entre las regiones geográficas, además de analizar las interacciones entre tratamiento y región.

Supervisión independiente en los estudios de dispositivos cardiovasculares

En muchos estudios de dispositivos cardiovasculares se evalúan tecnologías revolucionarias que tienen usos nuevos y riesgos potenciales imprevistos para los pacientes incluidos en los estudios clínicos. Para garantizar la protección adecuada de la seguridad de los pacientes, la FDA recomienda a menudo utilizar comités independientes de vigilancia de los datos de seguridad (CVDS). El CVDS del estudio debe tener definidos sus planes de vigilancia para garantizar que los pacientes no estarán sometidos a ningún riesgo indebido. En aquellos casos en los que los dispositivos cardiovasculares se evalúan en varios estudios concurrentes podría ser adecuado utilizar el mismo CVDS para dinamizar la vigilancia de la seguridad desde una perspectiva global.[30] La FDA también recomienda encarecidamente utilizar laboratorios centrales independientes para los estudios de imagen y de anatomía patológica, adjudicándose los episodios clínicos por un comité de episodios clínicos también independiente. Estos organismos de vigilancia independientes complementan la función del CVDS del estudio, refuerzan la integridad del estudio y reducen los problemas derivados del sesgo y los conflictos de interés.

Utilización de los dispositivos cardiovasculares en indicaciones aprobadas y no aprobadas

Uno de los aspectos más importantes del proceso de aprobación de un dispositivo es el desarrollo de instrucciones comprensibles y precisas para utilizar el producto, y la FDA trabaja estrechamente con los fabricantes de dispositivo para crear el prospecto del producto. El prospecto se define como una «presentación escrita, impresa o gráfica que se incluye en el acondicionamiento inmediato de cualquier artículo» e incluye «todos los prospectos y otros materiales escritos, impresos o gráficos» (secciones 201[k] y [m] de la ley federal sobre alimentos, fármacos y cosméticos (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act). El prospecto de un dispositivo es un medio de comunicar a los médicos y pacientes la descripción del dispositivo, cómo y en quién debería utilizarse, cuándo debería utilizarse con cautela o no utilizarse y los resultados de seguridad y eficacia asociados a la utilización del dispositivo en uno o más estudios clínicos. La redacción de la «indicación de uso» identifica la población objetivo, una porción importante de la cual se ha demostrado mediante evidencias científicas válidas suficientes de que la utilización del dispositivo como se indica en el prospecto proporcionará resultados clínicamente significativos sin representar, al mismo tiempo, un riesgo irracional de enfermedad o acción nociva. El prospecto también incluye otros datos sobre los estudios clínicos realizados en apoyo de la aprobación del producto, incluidas las poblaciones específicas estudiadas.

A pesar del idioma específico que se utilice en el prospecto, el médico puede usar un dispositivo de una forma diferente a la indicación que allí se indique, debido a las expectativas de que los efectos beneficiosos que se ven en los estudios clínicos puedan trasladarse a otros subgrupos de pacientes que aún estén relativamente sin estudiar. Es lo que se conoce como *utilización en indicaciones no aprobadas,* y es una forma de poder utilizar un dispositivo legalmente comercializado tal como el médico considere apropiado para beneficiar a un paciente dado en el ámbito de la práctica clínica. Sin embargo, tanto el médico que utiliza el dispositivo de esta forma como el paciente en el que se usa el dispositivo

deben comprender que la utilización en indicaciones no aprobadas implica que este uso aún no se ha estudiado lo suficiente como para establecer su perfil de riesgo/beneficio completo y que podrían no existir las evidencias clínicas necesarias para generalizar las expectativas de seguridad y eficacia a una población de pacientes más amplia.

Aunque la utilización en indicaciones no aprobadas por un médico en la práctica clínica habitual no entra dentro de la competencia reguladora de la FDA, la utilización en indicaciones no aprobadas de un dispositivo disminuye el incentivo para que el fabricante estudie o solicite la aprobación de la FDA para la indicación no aprobada para la cual se utiliza el producto. Además, si los datos de seguridad y eficacia utilizados para evaluar el rendimiento del dispositivo en subgrupos importantes de pacientes son inadecuados, limitan la capacidad del médico para decidir si el producto específico es adecuado para el paciente. Esta laguna obstaculiza en gran medida el proceso de información adecuada a los pacientes sobre los riesgos y beneficios de tal tratamiento.

Si los médicos utilizan un dispositivo para una indicación ajena al prospecto aprobado, tienen la responsabilidad de estar bien informados sobre el producto, de basar su uso en una justificación científica objetiva y de mantener registros sobre su utilización y eficacia. El lenguaje específico introducido por la FDA en la ley de modernización (Modernization Act) de 1997 planteaba la «práctica clínica» (21 U.S.C. 396 § 906, v. también la ley de modernización de alimentos y fármacos [Food and Drug Modernization Act] de 1997 § 214), afirmando que: «Ningún contenido de esta ley tendrá como objetivo limitar o interferir con la autoridad de un médico para prescribir o administrar un dispositivo comercializado legalmente a un paciente para cualquier afección o enfermedad dentro de la relación médico-paciente legítima». Sin embargo, en la ley no quedaba claro que la promoción de los dispositivos entra en el ámbito de la FDA y, por tanto, la actividad de promoción de los dispositivos debe ser acorde con el prospecto aprobado del dispositivo.

Riesgo, beneficio y ciclo vital de un producto

El mandato regulador otorgado por el Congreso a la FDA fue el de avalar una *garantía razonable* de la seguridad y eficacia de un dispositivo antes de permitir que un dispositivo sea comercializado. El requisito de la garantía razonable reflejaba el conocimiento de que no había ningún mecanismo regulador que garantizase la seguridad y eficacia *absolutas* de un dispositivo médico. Implícito en este requisito de garantía razonable está también el conocimiento de la enfermedad subyacente que se está tratando. En otras palabras, los dispositivos eficaces pueden tener la capacidad de provocar daños y en la evaluación de la seguridad y eficacia del dispositivo se debería tener en cuenta el riesgo que plantea frente al posible beneficio en términos de utilidad clínica. Aunque el mandato de garantía razonable permite a la FDA basarse en evaluaciones de riesgo-beneficio prudentes en este proceso de toma de decisiones, este requisito aumenta la complejidad de la función de la FDA al determinar el nivel adecuado de información necesario antes de permitir que el producto sea comercializado, dado que no hay ningún abordaje adecuado para todos los dispositivos. Para proteger y promover la salud pública, la FDA debe realizar evaluaciones permanentes de riesgo-beneficio durante el ciclo vital del dispositivo.

Abordaje al ciclo vital completo de un producto

Todos los dispositivos tienen un ciclo vital finito, desde la fase de su concepción hasta la obsolescencia del producto (fig. 3-4). La FDA contempla el desarrollo de los dispositivos en términos de un continuo de las fases de desarrollo en el que la evaluación del riesgo y el beneficio del producto deben tener lugar en todas las etapas del ciclo vital. En relación con la mayoría de los dispositivos cardiovasculares, el ciclo vital de un producto desde su concepción hasta su obsolescencia es más breve comparado con la vida media de un fármaco. La estrategia reguladora óptima debe tener en cuenta este ciclo vital rápido de los dispositivos cardiovasculares. Se necesitan abordajes nuevos para evaluar las iteraciones seriadas de las tecnologías ya existentes, de manera que el producto no queda confinado a la obsolescencia después de completar el diseño del estudio clínico para el dispositivo de primera generación. Permitir a los fabricantes enviar suplementos para PMA ya autorizadas es una forma de simplificar el proceso de revisión regulador para las modificaciones sucesivas del dispositivo. Además, la práctica de la regulación de los dispositivos contempla el ciclo vital de un producto en su totalidad; el desarrollo preclínico, el estudio clínico, la comercialización

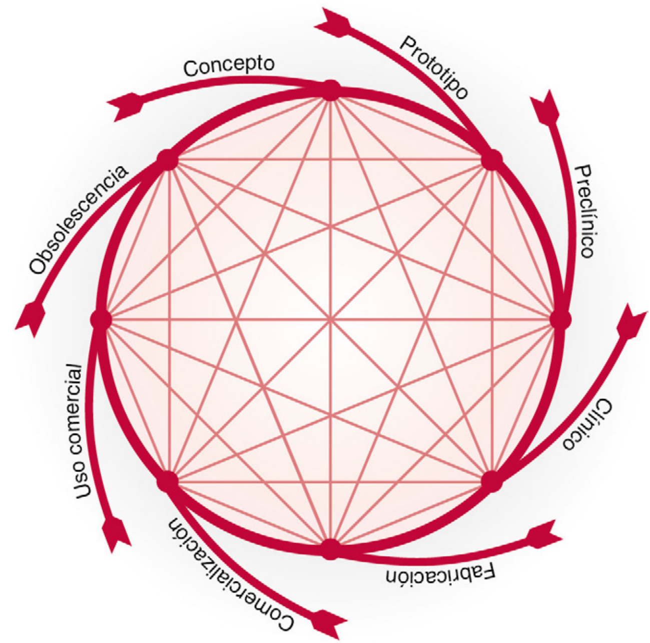


FIGURA 3-4 El ciclo vital completo de un producto.

y el seguimiento poscomercialización de un dispositivo no son fases estancas, sino que representan un espectro continuo de desarrollo.

Seguridad de un dispositivo y concepto de fracaso

Los programas que estudian el diseño, los biomateriales y el desarrollo y la aplicación que se utilizan para los implantes clínicos y otros dispositivos pretenden reducir la frecuencia y probabilidad de los fracasos. La mayoría de los dispositivos aprobados sirve bien a sus pacientes, aliviando el dolor y la discapacidad, mejorando su calidad de vida y aumentando su supervivencia. No obstante, algunos dispositivos fracasan, a menudo después de intervalos prolongados de funcionamiento satisfactorio. Los problemas relacionados con la tecnología de un dispositivo médico se llaman a menudo *errores del dispositivo médico*.[31] Para desentrañar la causa del fracaso de un caso, normalmente se necesita la integración sistemática de la información clínica y de laboratorio pertinente al paciente y los análisis anatomopatológicos del dispositivo, lo que se conoce a menudo como *análisis del modo de fracaso*. Cuando sea posible, este proceso deberá tener lugar en el contexto anatómico y fisiopatológico relevante. El análisis de una cohorte de dispositivos fracasados puede implicar muchos de estos casos y, en ocasiones, más investigaciones como la revisión de la garantía de calidad de la empresa u otros documentos. Con independencia del lugar del implante o de la función deseada del dispositivo, una abrumadora mayoría de las complicaciones clínicas producidas por los dispositivos cardiovasculares implantados entra en varias categorías bien definidas que incluyen: 1) trombosis y tromboembolia; 2) infecciones asociadas al dispositivo; 3) cicatrización exuberante o defectuosa; 4) degeneración, fractura o fracaso de otros biomateriales; 5) interacciones adversas con los tejidos locales, como las relacionadas con la toxicidad, y 6) efectos adversos sistémicos, como la migración a distancia de los biomateriales o hipersensibilidad. Las manifestaciones clínicas y las frecuencias relativas de esos problemas varían entre los distintos tipos de dispositivos y algunos problemas son exclusivos de determinadas aplicaciones y modelos.

El fracaso de un dispositivo médico tiene algunas características en común con los errores médicos en general, ya que son consecuencia de la alineación entre un momento oportuno y las defensas del sistema.[32,33] Por tanto, las situaciones que se relacionan con las condiciones demográficas, estructurales, funcionales o fisiológicas del paciente (edad, anatomía del lugar de implantación, grado de actividad del paciente, predisposición genética a la trombosis o alergias) y el procedimiento de implantación (tipo de implante, aspectos técnicos del procedimiento o posibles daños del implante) se superponen a las situaciones *latentes* relacionadas con el diseño, los biomateriales, la fabricación del dispositivo y las condiciones después de la fabricación que provocan la vulnerabilidad ante determinados modos de fracaso. De hecho, el fracaso de un dispositivo en el

entorno clínico implica a menudo a muchos factores contribuyentes. Por ejemplo, la tendencia a la trombosis con un diseño nuevo de una válvula cardíaca protésica puede ser importante solo en un paciente cuyo valor de anticoagulación descienda por debajo de un punto crítico o en un paciente que tenga un trastorno genético de hipercoagulabilidad o un problema de estasis sanguíneo local debido a fibrilación auricular. El proceso de análisis anatomopatológico se llama *recuperación y evaluación del implante,* y a menudo es una característica importante para determinar las causas y los mecanismos que contribuyen al fracaso de los implantes y de otros dispositivos.[34,35]

El objetivo fundamental de la investigación de un incidente es identificar la *causa principal* del mismo y eliminar o disminuir el riesgo de recurrencia basado en la probabilidad y en la gravedad.[36] Los resultados del análisis del fracaso del implante tienen varias implicaciones posibles para la calidad asistencial de algunos pacientes o cohortes de receptores previos y potenciales, por lo que la normativa de MDR de la FDA requiere investigar y comunicar ciertos incidentes relacionados con el dispositivo.[37] El análisis de un implante fracasado aislado o de varios implantes que han mostrado un modo de fracaso concordante puede aportar información importante para la asistencia de cada paciente. Esta información puede:

- Afectar a la selección del implante y a la concordancia paciente-prótesis.
- Obligar a alterar el tratamiento de un paciente en particular, por ejemplo, la selección del tipo o dosis del tratamiento anticoagulante o las evaluaciones ecocardiográficas seriadas de un tipo de sustitución valvular cardíaca de riesgo.
- Revelar la vulnerabilidad de una cohorte de pacientes con una prótesis concreta ante un modo o mecanismo de fracaso en particular del dispositivo, lo que puede provocar un seguimiento más estricto de los pacientes que ya tienen implantado este dispositivo o estimular la necesidad de introducir modificaciones en el diseño, la selección de los materiales, el procesamiento o la fabricación, el tratamiento de este grupo de pacientes o una posible acción de las agencias reguladoras, como un estudio más detallado o la retirada del mercado.

Por ejemplo, la información derivada de muchos estudios de evaluación anatomopatológica de las válvulas cardíacas sustituidas ha permitido: 1) establecer las tasas, la morfología y los mecanismos de las complicaciones asociadas a las prótesis; 2) aclarar las bases estructurales del rendimiento más favorable del dispositivo; 3) predecir los efectos de las modificaciones de su desarrollo en la seguridad y eficacia, y 4) mejorar nuestros conocimientos sobre las interacciones paciente-prótesis y sangre-tejido.

El fracaso mecánico de los biomateriales y las interacciones adversas tejido-biomateriales están implicados a menudo como factores clave en el fracaso de un dispositivo. Un dispositivo o un implante pueden fracasar, simplemente, porque los biomateriales que lo componen no cuentan con las propiedades físicas, químicas o biológicas requeridas para el uso previsto. Algunos mecanismos importantes de interacción tejido-biomaterial son parecidos en los distintos tipos de dispositivos y, por tanto, se pueden presentar varios tipos genéricos de complicaciones relacionadas con el dispositivo en los receptores de prácticamente cualquier implante cardiovascular, sin embargo algunas complicaciones se ven solo en algunas cohortes de tipos específicos de dispositivos que tienen un diseño particular o materiales concretos. Las complicaciones genéricas de los dispositivos cardiovasculares (p. ej., la formación de un trombo), las específicas de un modelo en particular y las específicas de un tipo de dispositivo en particular se representan en la figura 3-5.

El diseño de un dispositivo es fundamental para su rendimiento. El diseño de una válvula cardíaca afecta al patrón del flujo sanguíneo y al daño asociado de las plaquetas, así como a la presencia de regiones de estasis de sangre, factores todos ellos que contribuyen al riesgo de trombosis.[38] Sin embargo, rediseñar un dispositivo médico para eliminar una complicación puede tener consecuencias imprevistas que podrían ser graves. Cuando se rediseñó una válvula cardíaca monodisco para permitir una apertura más completa y, por tanto, mejorar su función hemodinámica y reducir la incidencia de trombosis se produjo en cambio un número mayor de fracasos mecánicos (fig. 3-6).[39,40] El fracaso de un dispositivo que provocaría directamente o que podría provocar una lesión en el paciente requiere el análisis exhaustivo de todos los datos y la notificación inmediata a la FDA para la valoración de medidas reguladoras, lo que podría conducir a la retirada de un producto.

Cómo se garantiza la seguridad de los dispositivos comercializados

Una de las tareas más complejas a las que se enfrenta la FDA ante los dispositivos de clase III es encontrar el equilibrio adecuado entre garantizar la seguridad y eficacia del producto a la vez que se ponen a disposición pública los tratamientos beneficiosos con la mayor rapidez posible. Para conseguir el equilibrio adecuado, la FDA considera que son muchos los factores encontrados en cada etapa de desarrollo del ciclo vital del producto. Por ejemplo, para iniciar un estudio clínico se requiere determinar correctamente la seguridad basándose en los datos del laboratorio preclínico, el diseño de ingeniería y el estudio en animales. Posteriormente, la aprobación de los dispositivos de clase III y la aprobación reguladora de algunos dispositivos de clase II requieren a su vez determinar la seguridad y eficacia basándose en los datos obtenidos en su uso clínico. La evaluación de riesgo y beneficio continúa después de la aprobación del producto e incluye una revisión del uso del dispositivo en lesiones y en pacientes no evaluados en el estudio precomercialización para la aprobación del producto. Para el equilibrio óptimo de requisitos previos y posteriores a la aprobación de la información de seguridad y eficacia de un dispositivo se debe sopesar el nivel adecuado de estudio para permitir la comercialización frente a los retrasos posibles en la disponibilidad de productos que podrían salvar vidas de pacientes o mejorar sus vidas.

Aunque el estudio preclínico y clínico de los dispositivos cardiovasculares proporciona una información de interés incalculable sobre la seguridad y eficacia en una población seleccionada, los datos están normalmente incompletos sobre el rendimiento del dispositivo en poblaciones no incluidas en los estudios clínicos precomercialización (lo que se conoce como «uso pragmático») y durante muchos años después de la implantación. Además, los estudios preclínicos y clínicos realizados para aprobar el dispositivo pueden no ser adecuados para detectar episodios adversos que, aunque sean infrecuentes, pueden ser catastróficos. Estos episodios de aparición tan baja podrían detectarse solo en poblaciones de pacientes más grandes y durante períodos de seguimiento más prolongados, haciendo necesario recopilar información después de que el producto esté disponible para el uso clínico general. Por tanto, surge la necesidad de que la evaluación del dispositivo sea continuada después de que se permita la entrada del producto en el mercado.

Herramientas para evaluar la seguridad poscomercialización

El seguimiento de los dispositivos después de su aprobación constituye un medio para recoger datos sobre el uso pragmático, la fiabilidad a largo plazo, la utilidad de los programas de formación, la evaluación de subgrupos en la población de pacientes aprobada, y en otros casos, y de los episodios adversos infrecuente en un período de seguimiento más prolongado del que se puede alcanzar habitualmente durante la fase de precomercialización. Se utilizan varios métodos para recopilar la información clínica postaprobación de los dispositivos y cada uno está sujeto a varios niveles de rigor científico, que varían desde RCT a formas cualitativas adyuvantes de recogida de datos (cuadro 3-1). Al amparo de la normativa MDR actual, tal como se especifica en la ley de dispositivos médicos seguros (Safe Medical Devices Act) de 1990

Cuadro 3-1 Ejemplos de métodos de obtención de datos después de la aprobación

- Estudio clínico controlado aleatorizado y enmascarado
- Estudio clínico aleatorizado no enmascarado
- Estudio clínico de cohortes comparativo y no comparativo
- Estudio de casos y controles
- Estudio de registro
- Encuesta
- Seguimiento activo
- Seguimiento masivo mediante el sistema Medical Device Reporting (MDR), la Medical Device Seguridad Network (MedSun) y la vigilancia internacional

Los ejemplos se organizan según el grado de rigor científico, empezando por el método de obtención de datos científicamente más válido hasta las formas de obtención de datos meramente descriptivas y potencialmente más sesgadas.

FIGURA 3-5 Complicaciones habituales de un dispositivo cardiovascular: trombo, infección y limitaciones de la durabilidad. **A.** Trombo sobre una válvula cardíaca mecánica. **B.** Trombo en un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI). **C.** Infección asociada a un injerto vascular sintético. Microfotografía que muestra bacterias azul oscuro y células inflamatorias de fase aguda (hematoxilina y eosina; 40 ×). **D.** Infección micótica en el conducto de un DAVI. **E.** Erosión en un coágulo que cubre una válvula de bola enjaulada. **F.** Calcificación de una válvula cardíaca bioprotésica. *(**B,** tomado de Fyfe B, Schoen FJ: Pathologic analysis of 34 explanted Symbion ventricular assist devices and 10 explanted Jarvik-7 total artificial hearts.* Cardiovasc Pathol *1993; 2:187-197. **D,** tomado de Schoen FJ, Edwards WD: Pathology of cardiovascular interventions, including endovascular therapies, revascularization, vascular replacement, cardiac assist/replacement, arrhythmia control and repaired congenital heart disease. En Silver MD, Gotlieb AI, Schoen FJ (eds):* Cardiovascular pathology, *3rd ed. Philadelphia, 2001, WB Saunders, p 678.)*

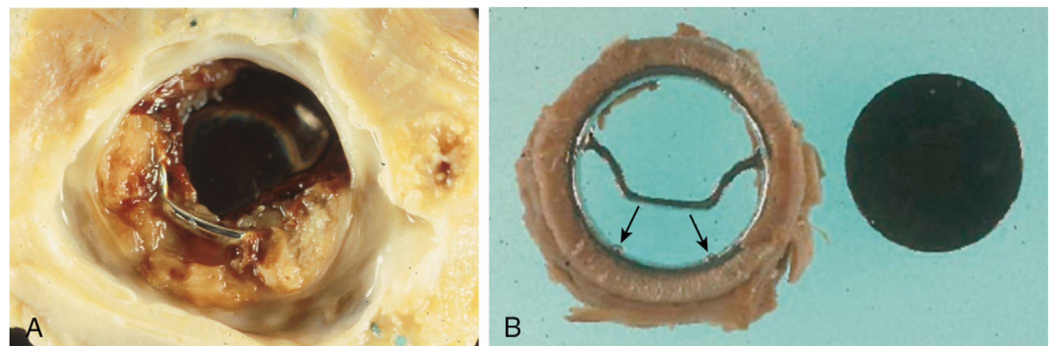


FIGURA 3-6 Modelos de válvulas de Bjork-Shiley y complicaciones asociadas. **A.** Trombosis de la válvula estándar. **B.** Fractura de la zona de fijación de la válvula convexo-cóncava rediseñada. Las *flechas* indican los lugares de fractura de las zonas de fijación localizadas en uniones soldadas. *(Tomado de Schoen FJ, Levy RJ, Piehler HR: Pathological considerations in replacement cardiac valves.* Cardiovasc Pathol *1992;1:29-52.)*

(PL 101-629), la FDA requiere que los fabricantes de dispositivos y los centros sanitarios comuniquen en un plazo de 10 días todas las muertes relacionadas con un dispositivo y las enfermedades o lesiones graves. Los datos procedentes de los estudios anatomopatológicos de implantes recuperados quirúrgicamente y estudios de autopsias se suman a los datos clínicos. Ante la ausencia de la información del denominador (el número total de los dispositivos que se utilizaron realmente), no es posible evaluar las tasas de acontecimientos adversos a través de este mecanismo. Para determinar con precisión las tasas de acontecimientos adversos se requiere un estudio prospectivo con un tamaño de la muestra y un período de seguimiento definidos.

El aumento de la velocidad de renovación del ciclo tecnológico, el ciclo vital más breve de un producto y los obstáculos que nos encontramos para realizar estudios aleatorizados clínicos de gran tamaño para cada iteración de un dispositivo médico subrayan la importancia de realizar estudios de seguimiento después de la aprobación para evaluar el rendimiento del dispositivo a largo plazo. Los estudios postaprobación pueden desvelar problemas inesperados asociados a las modificaciones de la fabricación del producto, modificaciones del dispositivo o factores humanos, como variaciones en la técnica quirúrgica. En los últimos 5 años, la FDA ha solicitado con frecuencia estudios postaprobación para dispositivos de alto riesgo como condición para la aprobación. Esos estudios consisten a menudo en registros diseñados para incluir series consecutivas de pacientes en varios centros clínicos para proporcionar información esencial en la seguridad y eficacia de los dispositivos para el uso general. Es importante que el tamaño de la muestra de esos registros postaprobación tenga que ser suficientemente grande para proporcionar las tasas de episodios adversos graves poco frecuentes con precisión suficiente.

La evaluación eficaz de un dispositivo después de su aprobación se basa en la colaboración activa entre los fabricantes del dispositivo, los organismos reguladores, los centros sanitarios y los médicos para detectar y comunicar lesiones relacionadas con el dispositivo y otros episodios adversos. El seguimiento poscomercialización es particularmente relevante en el campo de los dispositivos cardiovasculares en vista de la rapidez de los avances tecnológicos y el acortamiento del ciclo vital de los productos. El seguimiento ampliado de los sujetos incluidos en los estudios de viabilidad y esenciales realizados antes de la aprobación (normalmente en los 5 años para las DES y otros implantes permanentes de riesgo alto), así como los estudios realizados después de la aprobación, son esenciales para confirmar la seguridad y eficacia a largo plazo de un dispositivo. Para que los médicos adopten con rapidez el uso de los dispositivos nuevos en sus pacientes, es imperativo que la inclusión de pacientes en los estudios de seguimiento postaprobación comience en el momento de la aprobación del PMA. El uso previsto y las indicaciones de utilización de un dispositivo aprobado están claramente descritos en su prospecto e instrucciones de uso. No obstante, cabe esperar que los estudios postaprobación incluirán subgrupos de pacientes y lesiones más complejos que los que se presentan en los estudios preaprobación. La tasa verdadera de episodios adversos infrecuentes pero graves puede surgir de la base de datos ampliada que se aporta en esos estudios postaprobación. Esos datos pueden mejorar en gran medida la toma de decisiones clínica inicial por cada médico al aportar un equilibrio mejor informado de los riesgos y beneficios del uso del dispositivo frente a otros tratamientos alternativos.

Un tema controvertido que ilustra la necesidad de disponer de bases de datos grandes para los estudios previos y posteriores a la aprobación y el seguimiento de la utilización en indicaciones no aprobadas es la trombosis con DES y la duración óptima del tratamiento antiagregante dual. La trombosis por endoprótesis que se produce después de implantar una endoprótesis metálica o una DES conduce a menudo a un episodio catastrófico que conduce al infarto agudo de miocardio (IAM) o la muerte súbita. Los estudios previos a la aprobación de DES de primera generación en lesiones no complejas demostraron una posible señal de seguridad de trombosis tardía de las endoprótesis que se producía más de 1 año después de su implantación. Los estudios postaprobación de DES solicitados por la FDA tuvieron una importancia fundamental para ampliar esta señal de seguridad al demostrar tasas mayores de trombosis tardía de las endoprótesis en subgrupos de pacientes y lesiones más complejas. Estos datos clínicos coincidieron con los estudios preclínicos, lo que hizo pensar en que los DES se asociaban al retraso de la cicatrización arterial, provocando una duración más prolongada del riesgo de trombosis de las endoprótesis para endoprótesis con liberación de fármacos frente a las metálicas.

Con respecto a la trombosis tardía de la endoprótesis, los datos obtenidos en estudios básicos, estudios clínicos precomercialización y estudios postaprobación permitieron directamente: 1) detectar un problema clínico importante; 2) recomendar un tratamiento más prolongado con el tratamiento antiagregante dual en pacientes con DES implantados, y 3) diseñar y comenzar el estudio Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) para evaluar la duración óptima de tal tratamiento.[41]

Importancia de los cardiólogos para garantizar la seguridad y el rendimiento de un dispositivo

La FDA utiliza varias herramientas reguladoras, aplicadas tanto antes como después de comenzar la comercialización de un producto, para facilitar la evaluación de la seguridad de un dispositivo y eficacia. Los médicos también realizan una función vital en este proceso, al conocer las indicaciones clínicas de los dispositivos que utilizan, entendiendo y documentando los posibles acontecimientos adversos que se encuentran e informando a los pacientes sobre los beneficios y riesgos. Es importante que todos los médicos revisen las instrucciones de uso del producto, normalmente un folleto introducido en el envase del dispositivo, con respecto a las poblaciones estudiadas en los estudios clínicos de soporte, y que estén muy bien familiarizados con las indicaciones aprobadas y la utilización correcta del producto. Es igualmente importante que los médicos y los centros sanitarios estén familiarizados con el sistema MDR de la FDA para los episodios adversos relacionados con el producto y que comuniquen tales episodios con rapidez. (Los episodios adversos pueden comunicarse en línea en www.fda.gov/cdrh/mdr.) Los recursos para comunicar episodios adversos relacionados con un dispositivo médico se pueden encontrar en www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/ReportaProblem/default.htm.

Retirada de un producto y el Center for Devices and Radiological Health

El CDRH es responsable de gestionar la retirada de un dispositivo médico. La *retirada* es una acción que se emprende para abordar un problema con un dispositivo médico cuando el problema transgrede la regulación de la FDA. El dispositivo se denomina *transgresor* y está sujeto a su retirada cuando es defectuoso o cuando supone un riesgo para la salud pública. Las retiradas están sujetas a la supervisión por la FDA para garantizar que las acciones emprendidas por la empresa que retira el dispositivo son las adecuadas para proteger la salud pública. Estas acciones pueden consistir en auditorías y en el seguimiento con la compañía para garantizar que la retirada se ha completado de forma oportuna para reducir la probabilidad de recurrencia del problema.

La retirada no implica necesariamente que el dispositivo ya no pueda utilizarse o que deba ser devuelto al fabricante responsable. En algunos casos, la retirada indica, simplemente, que es necesario volver a comprobar o reparar el dispositivo o que el prospecto debe ser modificado o reemplazado para garantizar continuamente el funcionamiento seguro del dispositivo. Los dispositivos implantados, como los marcapasos y las válvulas cardíacas, pueden tener que ser reemplazados o no, dependiendo de la naturaleza del defecto o riesgo. En ocasiones, la retirada puede completarse notificando al público la situación, de manera que las personas afectadas a la retirada puedan contactar con sus médicos para el seguimiento apropiado. La retirada puede ser una *corrección,* en la que el problema se pueda abordar con el dispositivo implantado, o una *extracción,* en la que el dispositivo debe ser físicamente retirado del lugar donde se utiliza o vende.

Las retiradas se clasifican en función del riesgo potencial para la salud pública que supone el problema del dispositivo. Las retiradas de clase I representan el riesgo más alto, las de clase II suponen un riesgo menos grave y las de clase III representan el riesgo más bajo. La clasificación de la retirada informa al público sobre la gravedad del problema y también determina la naturaleza y extensión de las auditorías y otras acciones de seguimiento reguladoras. Se puede consultar más información sobre las retiradas y la relación entre la FDA, la industria y el público en un episodio de retirada en www.fda.gov/cdrh/recalls/learn.htm.

Otros aspectos clave de la legislación

Productos combinados

Un producto combinado consiste en dos o más productos regulados (dispositivos, fármacos o productos biológicos) combinados física o químicamente (p. ej., DES o parches cutáneos liberadores de hormonas), envasados en una sola unidad (p. ej., inhalador para el asma y cartucho) o por separado, pero en cuya ficha técnica se indica que ambos productos, ya aprobados o en investigación, son necesarios para lograr el efecto previsto.

Al estar la FDA dividida históricamente en centros independientes para dispositivos, fármacos y productos biológicos, ha sido difícil definir un proceso coherente y apropiado para revisar un producto combinado que contiene un fármaco y un dispositivo, un fármaco y un producto biológico o un producto biológico y un dispositivo. En respuesta al importante crecimiento del número de productos combinados, en la ley de modernización y derechos de uso de dispositivos médicos (Medical Device User Fee and Modernization Act) de 2002 se establecía un procedimiento de consulta de productos combinados (OCP) ante la FDA. El OCP tiene varias funciones: 1) asigna la jurisdicción principal a un centro de la FDA para revisar los productos combinados; 2) garantiza la revisión precomercialización oportuna y eficiente al supervisar las revisiones que impliquen a más de un centro; 3) garantiza la coherencia y adecuación de la regulación poscomercialización de los productos combinados, y 4) actualiza los acuerdos, las directrices y las prácticas específicas para la supervisión de los productos combinados.

En el caso de las DES, la aprobación de la FDA se promovía a través de la solicitud de un proceso de designación, que determinaba que el mecanismo principal de acción era el soporte mecánico de la pared del vaso que proporcionaba la endoprótesis, actuando el fármaco para mejorar su acción, posiblemente al reducir la reestenosis. Como se determinó que el componente del dispositivo era el principal responsable del efecto terapéutico del producto, se nombró al CDRH como centro principal, manteniendo las consultas pertinentes con el Center for Drug Evaluation and Research de la FDA.

La evaluación de los productos combinados supone numerosos retos para la evaluación tanto pre- como poscomercialización. Para la revisión precomercialización se requiere la participación de muchos expertos científicos procedentes de muchos centros, y las recomendaciones de estudios pueden diferir entre ellos. Además, el análisis de los episodios adversos también puede representar un problema. Puede no estar claro si el responsable del episodio es un solo componente o la combinación de todos ellos. Por ejemplo, el pequeño número de informes de reacciones de hipersensibilidad asociadas a un DES hace difícil aclarar si se debieron a la endoprótesis de metal, al recubrimiento del polímero, al fármaco del recubrimiento o a los medicamentos adyuvantes.

Importancia del grupo asesor

La FDA utiliza científicos, ingenieros y médicos para revisar las solicitudes de comercialización, pero en caso de tecnologías innovadoras o de solicitudes controvertidas se puede consultar también a un grupo asesor de expertos externos para solicitar recomendaciones sobre la aprobación del dispositivo. Los grupos asesores están formados habitualmente por médicos, estadísticos, expertos en ética, ingenieros biomédicos, defensores del paciente y representantes de la industria. Los miembros del grupo cuentan con la pericia relevante a la solicitud que se toma en consideración y no presentan conflictos de interés financieros o intelectuales con el dispositivo objeto de revisión o con otros dispositivos de la competencia. Para ser considerado apto para participar en un grupo asesor el experto debe contar con la formación y la experiencia necesarias para evaluar objetivamente la información e interpretar su significado. Por último, el grupo tiene carácter meramente asesor y la FDA es la responsable de tomar las decisiones últimas sobre las solicitudes de comercialización.

Interacciones del Center for Devices and Radiological Health con otros interesados y socios gubernamentales

La interacción activa entre la industria, los investigadores, la comunidad clínica y las agencias reguladoras es esencial para mejorar la eficiencia y acelerar los avances de las nuevas tecnologías en todas las etapas de desarrollo del ciclo vital del producto. En los últimos años el CDRH ha llevado a cabo un esfuerzo conjunto para fomentar el contacto y la colaboración con una amplia variedad de partes interesadas. La comunicación efectiva con la industria de los dispositivos médicos, los investigadores universitarios y los organismos gubernamentales dentro del Department of Health and Human Services ha sido siempre uno de los elementos clave en la misión del centro de proteger y promover la salud pública. Aunque el CDRH no especifica los parámetros exactos que deben cumplir los protocolos de desarrollo de los dispositivos, en la mayoría de los casos actúa de manera constructiva con los promotores de la industria, con el objetivo de promover estudios clínicos y no clínicos de diseño correcto que puedan conducir a productos innovadores y satisfactorios que lleguen sin demora al mercado. Además, este centro ha colaborado con los grupos empresariales para desarrollar el contenido de los documentos de directrices de la FDA, aumentar las posibilidades de formación y copatrocinar talleres de trabajo públicos sobre aspectos clave como la evaluación precomercialización, el seguimiento poscomercialización y la comunicación del riesgo.

Uno de los retos principales a los que se enfrentan los desarrolladores de un dispositivo médico es el reembolso de los procedimientos en los que se utilizan dispositivos innovadores. Tradicionalmente, ha existido una clara separación entre la evaluación precomercialización de la FDA y la regulación de dispositivos en relación con el reembolso de los procedimientos médicos, tal como establecen los Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Aunque tanto la FDA como el CMS forman parte de los Department of Health and Human Services, sus funciones son a la vez complementarias y totalmente diferentes. La función del CDRH es garantizar que los dispositivos sean seguros y eficaces, mientras que el CMS es responsable de desarrollar y supervisar las políticas de cobertura basadas en la determinación de que los procedimientos y productos son razonables y necesarios para atender las necesidades asistenciales de sus beneficiarios. En consecuencia, habitualmente se ha solicitado a los desarrolladores de dispositivos médicos que interaccionen primero con la FDA y después, de forma independiente, con el CMS. Para facilitar la introducción de dispositivos y procedimientos médicos innovadores y beneficiosos que sean importantes para la salud pública, la FDA y el CMS han comenzado a colaborar en áreas concretas para explorar las implicaciones de las nuevas tecnologías médicas, en particular con respecto a la identificación de las poblaciones de pacientes objetivo adecuadas y a la posibilidad de compartir los datos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Daemen J, Serruys PW. Drug-eluting stent update 2007: part I. A survey of current and future generation drug-eluting stents: meaningful advances or more of the same? *Circulation* 2007;116:316-328.
2. Chaikoff EL. The development of prosthetic heart valves—lessons in form and function. *N Engl J Med* 2007;357:1368-1371.
3. Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve for adult patients: an update. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2413-2426.
4. Ye J, Cheumg A, Lichtenstein SV, et al. Transapical transcatheter aortic valve implantation: 1-year outcome in 26 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:167-173.
5. Joyce LD, Noon GP, Joyce DL, DeBakey ME. Mechanical circulatory support—a historical review. *ASAIO J* 2004;50:10-12.
6. DiMarco JP. Implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2003;349:1836-1847.
7. Greenhalgh RM, Powell JT. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2008;358:494-501.
8. Scott EC, Glickman MH. Conduits for hemodialysis access. *Semin Vasc Surg* 2007;20:158-163.
9. Pietsch JB, Shluzas LA, Pate-Cornell, et al. Stage-gate process for the development of medical devices. *J Med Dev*2009;30: 2104-1–02104-16.
10. Zenios S, Makower J, Yock P. *Biodesign: the process of innovating medical technologies*, Cambridge, UK, 2010, Cambridge University Press.
11. Ergina PL, Cook JA, Blazeby JM, et al. Challenges in evaluating surgical innovation. *Lancet* 2009;374:1097-1104.
12. Muni NI, Zuckerman BD. The process of regulatory review for new cardiovascular devices. In Antman EM, (ed): *Cardiovascular therapeutics: a companion to Braunwald's heart disease,* 3rd ed. Philadelphia, 2007, Saunders Elsevier, pp 67-75.
13. Li H, Yue LQ. Statistical and regulatory issues in nonrandomized medical device clinical studies. *J Biopharm Stat* 2008;18:20-30.
14. Muni NI, Ho C, Mallis EJ. Regulatory issues for computerized electrocardiographic devices. *J Electrocardiol* 2004;37:74-77.
15. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health. CDRH FY 2004 annual report, June 24, 2005. Available at http://www.fda.gov/cdrh/annual/fy2004.
16. Sapirstein W, Zuckerman B, Dillard J. FDA approval of coronary artery brachytherapy. *N Engl J Med* 2001;344:297-299.
17. Kramer DB, Mallis E, Zuckerman BD, et al. Premarket clinical evaluation of novel cardiovascular devices: quality analysis of premarket clinical studies submitted to the Food and Drug Administration 2000-2007. *Am J Therapeut* 2010;17:2-7.
18. Grunkemeier GL, Starr A, Rahimtoola SH. Prosthetic heart valve performance: long-term follow-up. *Curr Probl Cardiol* 1992;17:329-406.
19. Wheatley DJ. Clinical evaluation: statistical considerations and how to meet them in clinical practice. *J Heart Valve Dis* 2004;13:S11-S13.

20. Grunkemeier GL, Johnson DM, Naftel DC. Sample size requirements for evaluating heart valves with constant risk events. *J Heart Valve Dis* 1994;3:53-58.
21. Grunkemeier GL, Payne N, Jin R, et al. Propensity score analysis of stroke after off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2002;74:301-305.
22. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-1323.
23. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-231.
24. Fleming TR. Surrogate endpoints and FDA's accelerated approval process. *Health Affairs* 2011;24: 67-78.
25. DeGruttola VG, Clax P, DeMets DL, et al. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials: summary of a National Institutes of Health workshop. *Controlled Clin Trials* 2001;22:485-502.
26. Dembitsky WP, Tector AJ, Park S, et al. Left ventricular assist device performance with long-term circulatory support: lessons from the REMATCH trial. *Ann Thorac Surg* 2004;78:2123-2129.
27. Park SJ, Kim YH, Park DW, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011;364:1718-1727.
28. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG., et al: Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1152-1158.
29. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-1607.
30. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for clinical trial sponsors on the establishment and operation of clinical trial data monitoring committees, 2001. Available at http://www.fda.gov/cber/gdlns/clindatmon.htm.
31. Goodman GR. Medical device error. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2002;14:407-416.
32. Carthey J, de Leval MR, Reason JT. The human factor in cardiac surgery: errors and near misses in a high technology medical domain. *Ann Thorac Surg* 2001;72:300-305.
33. Reason J. Human error: models and management. *Br Med J* 2000;320:768-770.
34. Anderson JM, Schoen FJ, Brown SA, Merritt K. Implant retrieval and evaluation. In Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE, editors: *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine,* 2nd ed. Philadelphia, 2004, Saunders Elsevier, pp 771-782.
35. Schoen FJ, Hoffman AS. Implant and device failure. In Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE, (eds): *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine,* 2nd ed. Philadelphia, 2004, Saunders Elsevier, pp 760-765.
36. Baretich MF. Medical device incident investigation. *Biomed Sci Instrum* 2007;43:302-305.
37. Shepherd M, SMDA. '90 (Safe Medical Devices Act of 1990): user facility requirements of the final medical device reporting regulation. *J Clin Eng* 1996;21:114-148.
38. Yoganathan AP, Corcoran WH, Harrison EC, Carl JR, The. Bjork-Shiley aortic prosthesis: flow characteristics, thrombus formation and tissue overgrowth. *Circulation* 1978;58:70-76.
39. Walker AM, Funch DP, Sulsky SI, Dreyer NA. Patient factors associated with strut fracture in Bjork-Shiley 60 convexo-concave heart valves. *Circulation* 1995;92:3235-3239.
40. Blot WJ, Ibrahim MA, Ivey TD, et al. Twenty-five–year experience with the Björk-Shiley Convexoconcave heart valve: a continuing clinical concern. *Circulation* 2006;iii:2850-2857.
41. Mauri L, Kereiakes DJ, Normand SL, et al. Rationale and design of the dual antiplatelet therapy study: a prospective multicenter, randomized, double-blind trial to assess the effectiveness and safety of 12 versus 30 months of dual antiplatelet therapy in subjects undergoing percutaneous coronary intervention with either drug-eluting stent or bare metal stent placement for the treatment of coronary artery lesions. *Am Heart J* 2010;160:1035-1041.

CAPÍTULO 4 Farmacogenética

Janice Y. Chyou, Jessica L. Mega y Marc S. Sabatine

La variabilidad interindividual de la respuesta a un fármaco es de sobra conocida y depende de las interacciones entre fármacos y entre el fármaco y el entorno y, además, de factores genéticos que, en nuestro caso, aparecen como uno de los factores que contribuyen a la variabilidad de la respuesta a diferentes medicamentos cardiovasculares. La *farmacogenética* es el estudio de los determinantes genéticos de la respuesta a un fármaco. Los polimorfismos de genes que codifican las proteínas implicadas en la trayectoria del fármaco, desde la absorción a la activación (si se administra como profármaco), la acción y la eliminación, pueden contribuir a modular la respuesta a un fármaco (tabla 4-1). A su vez, las variantes genéticas son causa de alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas y, en consecuencia, afectan al perfil de eficacia y seguridad del medicamento (tabla 4-2).

El estudio de la farmacogenética es particularmente ilustrativo cuando: 1) la limitación de la eficacia del fármaco puede tener consecuencias graves o mortales; 2) el margen terapéutico es muy estrecho, o 3) el valor predictivo de las variantes genéticas específicas con respecto a efectos secundarios graves o mortales asociados al fármaco está firmemente establecido y su estudio puede prevenir el desarrollo de efectos secundarios graves mediante modificaciones del tratamiento. Estas consideraciones han dado lugar a estudios sobre la farmacogenética de clopidogrel, warfarina y estatinas.

Para incorporar el estudio farmacogenético en términos más amplios al ámbito de la terapéutica cardiovascular será necesario disponer de métodos rentables para este estudio y de evidencias de que el tratamiento guiado por él mejora la asistencia, así como de que las modificaciones del tratamiento basadas en las evidencias procedentes del estudio farmacogenético son eficaces.

Clopidogrel

Fármaco, indicaciones, mecanismo de acción y farmacología

El clopidogrel es una tienopiridina oral de efecto irreversible. Dentro de un régimen antiagregante dual en combinación con ácido acetilsalicílico, el clopidogrel está indicado en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos (SCA), con o sin intervenciones coronarias percutáneas (ICP).[1-6] La posología y la duración del tratamiento antiagregante dual son áreas de investigación activa.[7-9]

El clopidogrel se ingiere como profármaco. Su absorción se verá limitada por la acción de la glucoproteína P transportadora de salida intestinal.[10] Tras su absorción, el 85% del profármaco se hidroliza mediante esterasas formando un derivado ácido carboxílico inactivo. El 15% restante del profármaco se metaboliza mediante el sistema citocromo P450 (CYP450) hepático, especialmente la enzima CYP2C19, en metabolitos tiol activos. Las concentraciones plasmáticas máximas de los metabolitos activos se alcanzan tras varias horas, y son mayores después de administrar 600 mg, frente a 300 mg, de clopidogrel como dosis de carga.[11] Los metabolitos tiol activos se unen irreversiblemente al componente $P2Y_{12}$ de los receptores de difosfato de adenosina (ADP) de la superficie de las plaquetas, inhibiendo el proceso de activación y agregación plaquetaria dependiente de ADP que persiste durante toda la vida de la plaqueta.

Interacciones farmacológicas

Se ha observado que la inhibición plaquetaria es variable con el tratamiento con clopidogrel, manteniendo una distribución próxima a la de campana (fig. 4-1). Las interacciones entre fármacos se han investigado como un posible factor implicado en la respuesta variable a clopidogrel, explorándose en particular las interacciones de clopidogrel con estatinas y con inhibidores de la bomba de protones (IBP). Se ha demostrado que el tratamiento concomitante con estatinas atenúa la inhibición plaquetaria mediante clopidogrel, de forma dependiente de la dosis sin que se incrementen los episodios clínicos cardiovasculares.[12]

Los IBP son inhibidores de la CYP2C19, una enzima importante que participa en el metabolismo de clopidogrel. Los primeros datos observacionales plantearon dudas sobre la posible asociación entre el IBP concurrente (especialmente, omeprazol) y el tratamiento con clopidogrel con el aumento de los episodios cardiovasculares y la mortalidad.[13] No obstante, en el análisis de subgrupos de los estudios Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TRITON-TIMI 38) y Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction (PRINCIPLE-TIMI 44) no se encontró asociación alguna entre la administración concurrente de un IBP y una tienopiridina con resultados clínicos adversos, si bien se observó atenuación de la inhibición plaquetaria *in vitro* en los pacientes que recibían simultáneamente un IBP.[14] En el estudio prospectivo, aleatorizado y controlado Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events (COGENT) no se describieron diferencias en el criterio de valoración principal de seguridad cardiovascular, definido como criterio combinado de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio (IM) no mortal y revascularización coronaria o accidente cerebrovascular isquémico, y sí un beneficio en la reducción de hemorragias digestivas en pacientes que tomaban simultáneamente un IBP y clopidogrel en comparación con los que tomaban clopidogrel solo.[15] El conjunto de datos llevó a la publicación en 2010 de un documento de consenso entre expertos en el que se indicaba que: «Los IBP son adecuados en pacientes con varios factores de riesgo de hemorragia digestiva que requieren tratamiento antiagregante. No se recomienda utilizar habitualmente un IBP o un antagonista del receptor 2 de histamina (ARH2) en pacientes con riesgo más bajo de hemorragia digestiva alta».[16] En un análisis posterior del registro francés de infartos de miocardio French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-IM), publicado después de la difusión del mencionado documento de consenso de expertos, tampoco se encontró asociación entre el tratamiento simultáneo con un IBP y el aumento de episodios cardiovasculares o la mortalidad.[17] Hay otros estudios que se centran en el uso de IBP que seguirá orientado en las decisiones sobre el tratamiento con IBP en los pacientes tratados con clopidogrel, ponderando la aparición de hemorragia digestiva frente a los riesgos cardiovasculares.

Farmacogenética del tratamiento con clopidogrel

Se ha investigado la posible asociación entre los polimorfismos de los genes implicados en la absorción *(ABCB1)*, metabolismo *(CYP2C19)* y acción (*P2RY12*) de clopidogrel y la respuesta a este fármaco (fig. 4-2, tabla 4-3). De ellos, la asociación entre los polimorfismos del gen *CYP2C19* y la respuesta a clopidogrel ha sido la que se ha reproducido con mayor coherencia; las variantes de este gen fueron los únicos polimorfismos significativos apreciados en un estudio de asociación pangenómica (GWAS) en el que se exploró específicamente la influencia genética de la respuesta a clopidogrel.[18]

TABLA 4-1 Genes clave en la vía farmacológica de clopidogrel, warfarina y estatinas

	CLOPIDOGREL	WARFARINA	ESTATINAS
Absorción	*ABCB1*		*ABCB1*
Metabolismo	*CYP2C19* *CYP3A4* *CYP3A5*	*CYP2C9*	*CYP3A4* *CYP3A5* *CYP2C9* *CYP2D6* *SLCO1B1*
Acción	*P2RY12*	*VKORC1*	*APOB* *APOE* *CETP* *HMGCR* *LDLR*

TABLA 4-2 Contribuciones del polimorfismo genético al perfil de eficacia y seguridad del tratamiento con clopidogrel, warfarina y estatinas

	Implicaciones genéticas	
	DE LA EFICACIA DEL FÁRMACO	DE LOS EPISODIOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL FÁRMACO
Clopidogrel	↓ Eficacia: *CYP2C19**2	↑ Episodios adversos (↑ hemorragia): *CYP2C19**17
Warfarina	Tiempo hasta el umbral terapéutico: haplotipo A *VKORC1*	↑ Hemorragia: *CYP2C9**2 y *3, especialmente *3
Estatinas	Descenso del colesterol LDL: *APOE, PCSK9, ?CETP*	Miopatía: *SLCO1B1*

CYP2C19

El gen *CYP2C19* es altamente polimorfo, con variantes conocidas de función tanto reducida como aumentada. Este gen codifica la enzima CYP450 2C19 implicada en la activación hepática de clopidogrel y de su metabolito activo (v. fig. 4-2). Entre las variantes de función reducida (*2, *3, *4, *5, *6, *7 y *8), la variante *2 es la más frecuente[19-21] (rs4244285) e implica una única mutación de un par de bases de G→A en la posición 681, lo que crea un sitio de corte y empalme aberrante y provoca la síntesis distal de una proteína CYP2C19 truncada no funcionante.

Los análisis de subgrupos de los estudios clínicos y las bases de datos de registros, así como el GWAS y un metaanálisis, han permitido identificar variantes de *CYP2C19* de función reducida que se asocian de manera independiente a un descenso de la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP[18,22-25] y al aumento del riesgo de muerte y episodios de isquemia en el marco del tratamiento con clopidogrel.[18,21,26-31] En comparación con los no portadores, los portadores de al menos una copia del alelo *CYP2C19* de función reducida tienen unas concentraciones aproximadamente un 30% más bajas del metabolito activo de clopidogrel y una inhibición plaquetaria aproximadamente un 25% menor con clopidogrel.[26] Los portadores de uno o dos alelos de función reducida de *CYP2C19* parecen tener un riesgo aumentado de resultados cardiovasculares adversos: en un metaanálisis de pacientes tratados con clopidogrel predominantemente por una ICP se encontró que los portadores de uno o dos alelos de *CYP2C19* de función reducida tienen un aumento de riesgo de muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular aproximadamente 1,5 veces mayor, y tres veces mayor en caso del riesgo de trombosis de la endoprótesis, en comparación con los no portadores.[21,30]

En los estudios genéticos de pacientes tratados con clopidogrel en indicaciones predominantemente *distintas* de la ICP se obtuvieron resultados diferentes. En el subestudio genómico del Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA), en el que se incluyeron pacientes con enfermedades aterotrombóticas estables, se encontró que los pacientes homocigotos, pero no los heterocigotos, del gen *CYP2C19**2 tienen aumento del riesgo de episodios de isquemia y descenso del riesgo de hemorragia con el tratamiento antiagregante dual.[32] El análisis genético

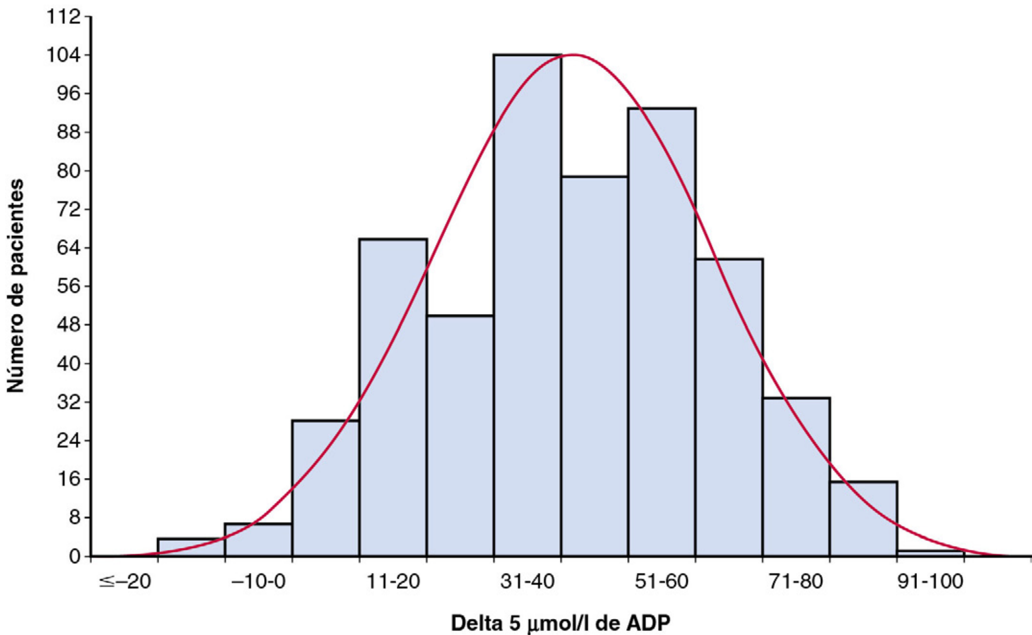


FIGURA 4-1 Se estudió a 544 pacientes tratados con clopidogrel. Se analizó la variación de la agregación plaquetaria respecto al momento inicial mediante agregometría de transmitancia óptica y con 5 μmol de difosfato de adenosina *(ADP)* como agonista, después de comenzar el tratamiento con clopidogrel. La variación media de la agregación fue del 41,9%, con una desviación estándar del 20,8%. El histograma de la variación en la agregación plaquetaria respecto al momento inicial después de comenzar el tratamiento con clopidogrel en población del estudio se parecía a una distribución de campana. *(Tomado de Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals.* J Am Coll Cardiol *45:246-251.)*

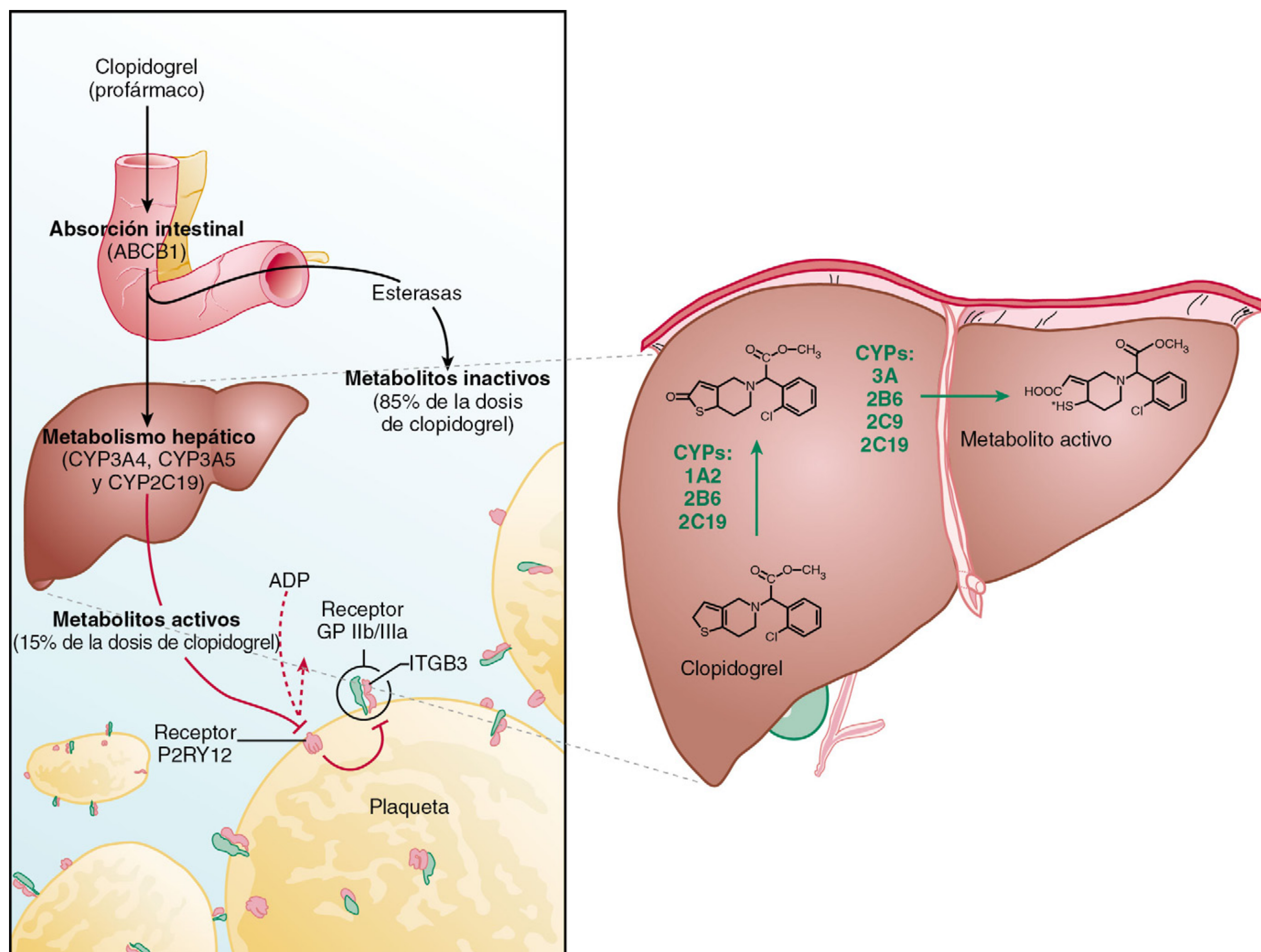


FIGURA 4-2 Vía de absorción, metabolismo y acción de clopidogrel. *ADP,* difosfato de adenosina; *CYP,* citocromo; *GP,* glucoproteína. *(Modificado de Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events.* N Engl J Med *2009;360:363-375.)*

TABLA 4-3 Variantes farmacogenéticas principales de clopidogrel

GEN (LOCALIZACIÓN)	CODIFICA	VARIANTE ESTUDIADA (EFECTO EN LA PROTEÍNA)	FRECUENCIA DEL ALELO*	ENFERMEDAD ASOCIADA: FENOTIPO Y RIESGO RELATIVO
ABCB1 (7q21,1)	Glucoproteína P transportadora de salida de fármacos, implicada en la absorción intestinal de clopidogrel	C3435T (rs1045642)	Alelo T: • Europeos: 57,1% • Asiáticos: 41,7-45,9% • Africanos, subsaharianos: 11,1%	*Bioquímica:* niveles inferiores del metabolito activo con genotipo TT[10] *Clínica:* tasa mayor de episodios cardiovasculares con genotipo TT en los estudios genéticos FAST-IM y TRITON-TIMI 38,[26,35] pero con genotipo CC en el estudio genético PLATO[36]
CYP2C19 (10q24,1-q24,3)	Proteína epónima esencial en el metabolismo hepático de dos pasos mediante CYP450 del profármaco clopidogrel	*2 (rs4244285, G681A) (de función reducida)	Alelo A: • Europeos: 15,5% • Asiáticos: 25,6-28,4% • Africanos, subsaharianos: 14,4%	*Bioquímica:* reducción relativa del 32,4% en la exposición plasmática al metabolito activo y del 25% en la inhibición plaquetaria[25] *Clínica:* aumento del riesgo de episodios cardiovasculares en 1,5 veces y aumento del riesgo de trombosis de la endoprótesis de 3 veces en pacientes sometidos a ICP[30]
		*3 (rs4986893) (de función reducida)	Alelo A: • Blancos: 0% • Ascendencia en países del litoral pacífico: 8,7% • Africanos: 2,1%	
		*17 (rs12248560, *C806T*) (aumento de función)	Alelo T: • Europeos: 21,7% • Asiáticos: 0-2,2% • Subsaharianos: 27,5%	*Bioquímica:* aumento de la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP[34] *Clínica:* aumento del riesgo de hemorragia sin influencia importante en la trombosis de la endoprótesis en el estudio inicial; [34] en un estudio posterior se encontró una mayor eficacia de clopidogrel (descenso de episodios cardiovasculares en SCA) sin aumento de hemorragias mayores[33] Efectos bioquímicos y fenotipos clínicos dependientes de los genes[34]

*Frecuencia de alelos de la fase 2 del HapMap,[139] excepto que se indique lo contrario.

ADP, difosfato de adenosina; *FAST-IM,* French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction; *ICP,* intervención coronaria percutánea; *PLATO,* Platelet Inhibition and Patient Outcomes; *SCA,* síndromes coronarios agudos; *TRITON-TIMI,* Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction.

del estudio Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE), en el que se incluyeron pacientes con SCA sin elevación de ST tratados predominantemente sin ICP, se encontró que el estado de portador de alelos de *CYP2C19* de función reducida no afectaba a la eficacia de clopidogrel.[33] Las diferencias en las poblaciones de pacientes (enfermedad aterotrombótica estable frente a síndrome coronario agudo) y la exposición a la ICP pueden explicar parte de las diferencias entre los estudios genéticos CHARISMA y CURE frente a los resultados obtenidos en estudios que incluyeron predominantemente pacientes con SCA tratados por la ICP.

También se ha descrito que la variante *CYP2C19**17 de función aumentada influye en el tratamiento con clopidogrel y afecta a una mutación aislada de un par de bases C→T en la posición 808. Se ha asociado al aumento de la actividad transcripcional de la enzima CYP2C19, con un metabolismo de clopidogrel extenso y aumento de producción de metabolitos activos de este fármaco, mayor inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP y aumento del riesgo de hemorragia de forma dependiente de la dosis del gen sin efecto importante en la trombosis de la endoprótesis, un criterio de valoración combinado de isquemia a 30 días con muerte o IM o revascularización urgente del vaso objetivo.[34] En el análisis genético del estudio CURE se encontró que el estado portador del alelo *CYP2C19**17 se asoció a reducciones más importantes de los episodios cardiovasculares con el tratamiento con clopidogrel.[33]

ABCB1

El gen *ABCB1,* también conocido como *MDR1,* codifica la bomba glucoproteína P expulsora xenobiótica implicada en la absorción intestinal de clopidogrel. El polimorfismo C3435T se ha asociado en grado variable a la respuesta a clopidogrel y el genotipo 3435TT se ha asociado al descenso de las concentraciones plasmáticas máximas de clopidogrel y sus metabolitos activos.[10] En el registro FAST-IM los portadores de genotipos TT y TC tuvieron más episodios cardiovasculares en la indicación de tratamiento con clopidogrel después de un infarto agudo de miocardio (IAM) en comparación con los portadores del genotipo natural.[26] Asimismo, en la indicación del tratamiento con clopidogrel en el TRITON-TIMI 38, los homocigotos 3435TT *ABCB1* presentaron un aumento del riesgo del 72% de episodios cardiovasculares adversos en comparación con los pacientes TC/CC.[35] Por último, los datos del estudio Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) aportaron resultados contradictorios sobre la asociación entre el genotipo 3435CC y tasas más altas de episodios de isquemia.[36]

PON1

El gen *PON1* codifica la paraoxonasa 1, una esterasa sintetizada en el hígado que se asocia a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en sangre. Utilizando la definición *in vitro* del perfil de los metabolitos seguida por el análisis posterior de cohortes de casos y un estudio de replicación independiente, en otro estudio se identificó que el polimorfismo Q192R *PON1* afectaba a la variabilidad de la eficacia de clopidogrel y que confería un aumento del riesgo de trombosis cierta de la endoprótesis.[37] El efecto del polimorfismo Q192R *PON1* en el efecto del tratamiento con clopidogrel se atribuyó a la función de la paraoxonasa 1 en la bioactivación de clopidogrel a partir del producto intermedio formado por los citocromos en el hígado para activar el metabolito en el torrente sanguíneo.[37] No obstante, el polimorfismo Q192R *PON1* no se asoció a ningún efecto del tratamiento con clopidogrel en un GWAS de farmacogenómica de clopidogrel publicado con anterioridad[18] y en el estudio que identificó este nuevo polimorfismo Q192R *PON1* no se pudo reproducir el efecto ya replicado de los alelos *CYP2C19* con pérdida de función en el tratamiento con clopidogrel. En otro estudio de mayor tamaño, en el que se investigó específicamente el efecto del genotipo Q192R *PON1* paralelamente al efecto del gen *CYP2C19**2 en la respuesta a clopidogrel y en la trombosis de la endoprótesis, tampoco se encontró asociación de Q192R *PON1* y la respuesta plaquetaria a clopidogrel y el riesgo de trombosis de la endoprótesis, si bien se confirmó el efecto de *CYP2C19**2 en la respuesta antiagregante a clopidogrel y el riesgo de trombosis de la endoprótesis.[38]

Implicaciones terapéuticas

En marzo de 2010, la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. aprobó una nueva indicación para clopidogrel añadiendo un recuadro de advertencia sobre su farmacogenética, donde llamó la atención sobre el descenso de su eficacia en metabolizadores lentos (definida por la presencia de dos alelos *CYP2C19* con pérdida de función). En el recuadro se alertaba, además, de que: «Existen pruebas para identificar el genotipo *CYP2C19* del paciente, que pueden usarse para determinar la seguridad terapéutica y valorar un tratamiento o estrategia de tratamiento alternativos en los pacientes identificados como metabolizadores lentos *CYP2C19*».[39]

ESTUDIO FARMACOGENÉTICO Y TRATAMIENTO CON CLOPIDOGREL

Aunque existen pruebas para identificar el genotipo *CYP2C19,* el estudio farmacogenético no se realiza sistemáticamente en caso de tratamiento con clopidogrel.[40] En algunos centros se han llevado a cabo estudios piloto sobre la determinación inmediata en la consulta y la función y el valor predictivo del estudio farmacogenético de clopidogrel son objeto de un estudio activo. Las cuestiones clave que se investigan son: 1) cuáles son los mejores métodos para orientar el tratamiento con clopidogrel (p. ej., pruebas de función plaquetaria, si las hubiere, genotipificación *CYP2C19* o una combinación de las dos); 2) valorar si esas pruebas y el tratamiento guiado por sus resultados mejoran los resultados del tratamiento, y 3) calcular la rentabilidad de las pruebas para adaptar el tratamiento con clopidogrel (que se preveía que se convirtiera en genérico en EE. UU. en 2012) frente al tratamiento con fármacos no genéricos con una variabilidad interpaciente menor.

MODIFICACIONES DEL TRATAMIENTO

Las modificaciones posibles del tratamiento en pacientes portadores del alelo *CYP2C19**2 consisten en aumentar la dosis de clopidogrel o cambiar a otro fármaco. En estudios anteriores de pequeño tamaño se apunta que adaptar la dosis de carga de clopidogrel a la reactividad plaquetaria puede mejorar el resultado cardiovascular[41,42] y que se puede mejorar la inhibición plaquetaria en portadores de un alelo *CYP2C19**2 de función reducida si se aumentan la dosis de carga y las dosis de mantenimiento de clopidogrel (dosis de carga de hasta 1.200 mg y dosis de mantenimiento de hasta 150 mg al día)[43,44] o se repite la dosis de carga con 600 mg de clopidogrel basándose en mediciones seriadas de la fosforilación de la fosfoproteína estimulada por vasodilatadores (VASP)[45]. No obstante, los resultados del estudio aleatorizado clínico Gauging Responsiveness with a Verify-Now Assay-Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS), en el que se incluyeron 2.796 pacientes principalmente con angina estable con ICP programada, no hacen pensar en un beneficio en cuanto a los resultados cardiovasculares o la trombosis de la endoprótesis al aumentar al doble la dosis de clopidogrel (de 75 a 150 mg después de repetir la dosis de carga con otros 600 mg) en los pacientes que no responden identificados mediante una actividad plaquetaria residual alta.[46] No obstante, los resultados del estudio GRAVITAS no descartan definitivamente la utilización de un tratamiento con una tienopiridina adaptado según el estudio de función plaquetaria y está justificado efectuar nuevos estudios. En el estudio ELEVATE-TIMI 56 se encontró que el aumento de la dosis de mantenimiento de clopidogrel a 225 mg/día en pacientes *CYP2C19**2 heterocigotos con enfermedades cardiovasculares estables permitía alcanzar niveles de reactividad plaquetaria parecidos a los observados con la dosis habitual de 75 mg en los no portadores. Sin embargo, la administración de dosis de hasta 300 mg/día no dio lugar a grados comparables de inhibición plaquetaria en los pacientes *CYP2C19**2 homocigotos.[46a]

Existen otras opciones terapéuticas para los pacientes que requieren tratamiento antiagregante dual para el SCA y la ICP. El prasugrel es una tienopiridina de tercera generación que se une irreversiblemente al receptor plaquetario $P2Y_{12}$ para inhibir la agregación plaquetaria inducida por ADP.[47] En el estudio TRITON-TIMI 38 se encontró que la eficacia de prasugrel es mayor en comparación con la de clopidogrel: se reduce la mortalidad por cualquier causa o las complicaciones vasculares, incluida la trombosis de la endoprótesis, pero se aumenta también el riesgo de hemorragia.[48] La FDA aprobó el uso de prasugrel en las ICP por SCA en julio de 2009. En un análisis genético efectuado en el marco del estudio TRITON-TIMI 38 se encontró que los polimorfismos de varios genes, incluido *CYP2C19,* no afectaban a las concentraciones de los metabolitos activos, la inhibición de la agregación plaquetaria o las tasas de episodios cardiovasculares en pacientes tratados con prasugrel.[19] El efecto de los polimorfismos *CYP2C19* con

clopidogrel en comparación con el observado con prasugrel parece estar mediado por la implicación diferencial de las esterasas y del sistema CYP450 en la activación de clopidogrel y prasugrel. En el primer caso, las esterasas evitan la mayor parte del clopidogrel ingerido hasta una vía inactiva terminal, mientras que el resto del profármaco necesita una oxidación en dos pasos dependiente del sistema CYP para producir los metabolitos activos del fármaco. En el segundo caso, las esterasas forman parte de la vía de activación, y la activación del fármaco requiere solo un único paso oxidativo dependiente de CYP.[19] El polimorfismo C3435T *ABCB1,* que influye de manera desigual en el tratamiento con clopidogrel según algunos estudios, tampoco afectó a los resultados clínicos o farmacológicos en pacientes tratados con prasugrel.[35]

Otra opción terapéutica para los pacientes es ticagrelor, un antagonista oral reversible del receptor plaquetario $P2Y_{12}$ ADP aprobado en Europa y EE. UU. La mayor eficacia del ticagrelor respecto al clopidogrel en los SCA se demostró en el estudio PLATO, en el que se encontró que el ticagrelor (con una dosis de carga de 180 y 90 mg dos veces al día como dosis de mantenimiento) era mejor que el clopidogrel (dosis de carga de 300 a 600 mg y 75 mg al día como dosis de mantenimiento) reduciendo la muerte vascular, el IM o el accidente cerebrovascular pero a expensas de un aumento de la tasa de hemorragia no relacionada con el procedimiento.[49] El ticagrelor es un compuesto activo y no un profármaco y, por tanto, no requiere la activación mediada por el sistema CYP450 hepático. El análisis farmacogenético de los estudios Randomized Double-Blind Assessment of the Onset and Offset of the Antiplately Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients with Stable Coronary Artery Disease (ONSET/OFFSET y RESPOND) confirmó que el efecto antiagregante de ticagrelor era sistemáticamente mayor que el de clopidogrel con independencia del genotipo *CYP2C19,* incluidos los metabolizadores lentos *2 y los metabolizadores ultrarrápidos *17.[50] El análisis genético del estudio PLATO demostró que el ticagrelor era mejor que el clopidogrel en el tratamiento de los SCA con independencia del polimorfismo *CYP2C19,* si bien la magnitud del beneficio tendió a ser mayor en portadores de alelos con pérdida de función.[36]

RENTABILIDAD DEL ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DE CLOPIDOGREL

Aún están pendientes de definir las políticas universales de reembolso del estudio farmacogenético o de la función plaquetaria para clopidogrel. Aunque el coste puede comprometer la viabilidad y la utilidad del estudio farmacogenético comercial que existe en la actualidad para el clopidogrel, la disponibilidad de este en forma genérica en un futuro cercano puede compensar el coste del estudio. Además, los avances tecnológicos y el aumento de la disponibilidad de la prueba pueden acortar el tiempo de respuesta y facilitarán la incorporación de los resultados de la prueba en la toma de decisiones clínicas. Actualmente, se ha desarrollado localmente una prueba barata y rápida que se aplica en el momento de la atención al paciente, pionera en varios centros. El análisis formal de la rentabilidad del estudio farmacogenético de clopidogrel continuará aportando datos útiles.

Direcciones futuras

Los estudios clínicos prospectivos serán útiles para evaluar con mayor seguridad si el estudio genético mejora realmente el resultado en la indicación del tratamiento antiagregante, si los estudios farmacogenéticos y de la función plaquetaria son complementarios y si es más viable el estudio de todos los pacientes o solo el de la población de alto riesgo. Hay varios estudios clínicos en curso para investigar con mayor detenimiento el efecto del tratamiento antiagregante para las ICP dirigido por el estudio de la función plaquetaria (ARCTIC, NCT00827411) o de la genotipificación (GIANT NCT01134380; TARGET-ICP, NCT01177592; estudio Genotype Guided Comparison of Clopidogrel and Prasugrel Outcomes, NCT00995514). Estos estudios ayudarán a determinar la mejor forma de utilizar el estudio farmacogenético para seleccionar entre los diversos regímenes antiagregantes.

Warfarina

Fármaco, indicaciones, mecanismo de acción y farmacología

La warfarina es un anticoagulante oral utilizado para el tratamiento de la tromboembolia venosa y para la prevención perioperatoria de la tromboembolia venosa, como anticoagulación para válvulas cardíacas mecánicas y para la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular. La warfarina ejerce sus efectos anticoagulantes al antagonizar con la vitamina K.

La warfarina se ingiere como una combinación de sus enantiómeros activos R y S; este último es entre tres y cinco veces más potente que el enantiómero R. La warfarina se absorbe con rapidez, con una biodisponibilidad casi completa. Circula principalmente ligada a la albúmina, con una semivida plasmática media de unas 40 h. Este fármaco interrumpe el reciclado hepático de la vitamina K al inhibir las reductasas epóxido y quinina de la vitamina K (Braunwald, v. fig. 87-13). La depleción de la reserva de vitamina K dificulta la γ-carboxilación dependiente de vitamina K necesaria para producir los factores de coagulación II, VII, IX y X y las proteínas anticoagulantes C y S. Los efectos anticoagulantes completos de la warfarina se observan al menos 24 a 72 h después de iniciar el tratamiento, cuando los factores de coagulación sintetizados previamente ya se han agotado. La warfarina S se inactiva por hidrólisis mediada por CYP2C9, mientras que el enantiómero R, menos activo, se metaboliza por las enzimas CYP1A2 y CYP3A4.

En los pacientes tratados con warfarina se vigila rutinariamente el índice internacional normalizado (INR), y se mantiene un valor objetivo de 2 a 3 excepto en caso de válvula mitral mecánica, en cuyo caso el INR objetivo varía de 2,5 a 3,5. La anticoagulación excesiva con warfarina y la inversión preoperatoria de sus efectos se tratan mediante la administración de vitamina K y, cuando esté indicada la reversión aguda, mediante la repleción añadida de los factores de coagulación mediante la infusión de plasma fresco congelado.

Interacciones farmacológicas

La warfarina es un fármaco de sobra conocido por su estrecho margen terapéutico y las abundantes interacciones con otros fármacos y con la dieta, que dificultan el ajuste de su posología. Los efectos anticoagulantes de este fármaco se atenúan o acentúan, respectivamente, con el aumento de la reserva corporal total de vitamina K mediante la ingestión de alimentos ricos en ella o la reducción de la reserva durante el tratamiento antibiótico como consecuencia del descenso de su producción en el tubo digestivo. El tratamiento concomitante con inductores o inhibidores de la CYP2C9 también acelera o reduce, respectivamente, el metabolismo del enantiómero S más activo de warfarina. Por su parte, las enzimas CYP1A2 y CYP3A4, que metabolizan el enantiómero R, también se pueden inhibir por la presencia de quinolonas y macrólidos, respectivamente, y ambas se inhiben también por azoles. El tratamiento concurrente con otros anticoagulantes o antiagregantes puede potenciar el riesgo de hemorragia.[51] Otros medicamentos cardiovasculares, como la amiodarona y las estatinas, también pueden interactuar con la warfarina. La amiodarona y sus metabolitos principales inhiben la enzima CYP2C9, con lo que se potencian los efectos anticoagulantes y el riesgo de hemorragia de la warfarina. En estudios retrospectivos pequeños, series de casos e informes de casos se indica que la administración de fluvastatina, lovastatina, simvastatina y rosuvastatina puede acentuar el efecto de la warfarina, posiblemente mediante la inhibición de las enzimas CYP2C9, CYP3A4 o ambas.[51]

Farmacogenética del tratamiento con warfarina

Se han explorado los diversos polimorfismos genéticos encontrados en el camino del metabolismo de la warfarina. Los GWAS han confirmado la asociación entre polimorfismos genéticos en *VKORC1, CYP2C9* y *CYP4F2* y la variabilidad en la posología del fármaco.[52,53] Precisamente, se ha descrito que los polimorfismos de esos tres genes son responsables del 20 al 30%, del 12% y del 1 al 4%, respectivamente, de dicha variabilidad.[52,55a,55b]

VKORC1

El gen *VKORC1* del cromosoma 16 codifica el complejo 1 de reductasa epoxi de la vitamina K, que es el objetivo molecular de la warfarina (fig. 4-3). Se observó que se podía estratificar a los pacientes en función de sus haplotipos *VKORC1* en grupos con dosis de mantenimiento de warfarina diferentes.[55] En concreto, el haplotipo A (más prevalente en poblaciones asiáticas) se asoció a una necesidad menor de warfarina y el haplotipo B (más prevalente en poblaciones africanas) se asoció a una dosis de mantenimiento mayor de warfarina. Las combinaciones de haplotipos A/A, A/B y B/B confieren respectivamente necesidades

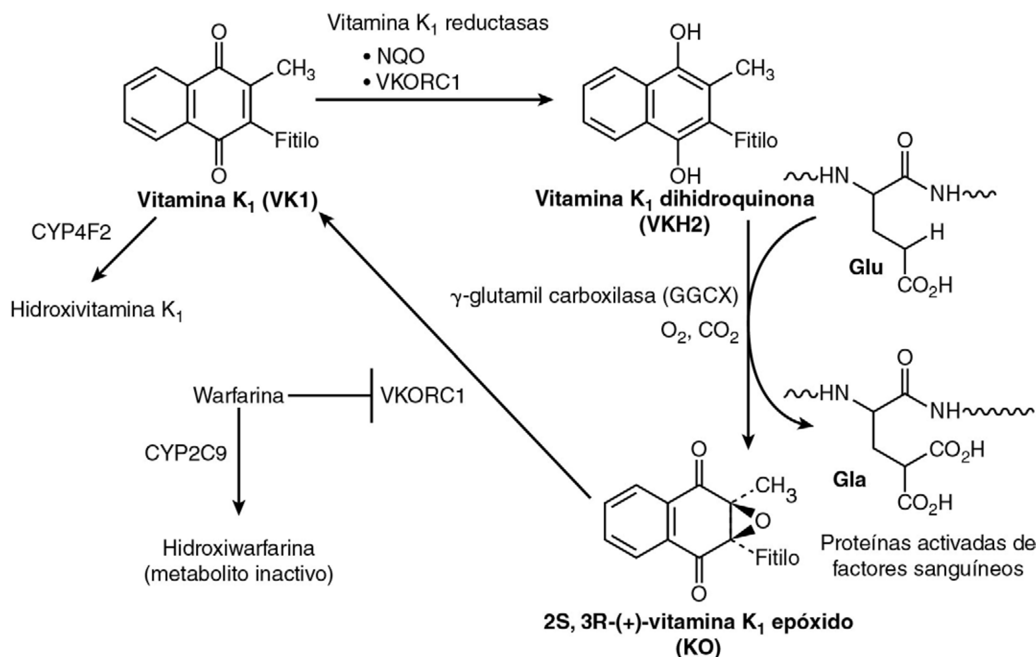


FIGURA 4-3 Farmacogenética de warfarina. *(Tomado de McDonald MG, Rieder MJ, Nakano M, et al. CYP4F2 is a vitamin K1 oxidase: an explanation for altered warfarin dose in carriers of the V433M variant.* Mol Pharmacol *2009;75:1337.)*

TABLA 4-4 Variantes farmacogenéticas principales de warfarina

GEN (LOCALIZACIÓN)	CODIFICA	VARIANTE ESTUDIADA (EFECTO EN LA PROTEÍNA)	FRECUENCIA DEL ALELO*	ENFERMEDAD ASOCIADA: FENOTIPO Y RIESGO RELATIVO	IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS
VKORC1 (16p11,2)	Complejo VK epóxido reductasa 1, lugar de acción de warfarina	rs9923231, en DL con rs9934438 rs9934438, en DL con rs9923231	Alelo T: • Europeos: 39,8% • Asiáticos: 90,1-94,2% • Subsaharianos: 2,2% Alelo A: • Europeos: 39,8% • Asiáticos: 90,1-94,2% • Subsaharianos: 2,2%	*Bioquímica:* reducción en dos veces de la concentración de ARNm de VKORC1 en hígado humano[60] *Clínica:* Reducción de la dosis de mantenimiento de warfarina Menos tiempo hasta el primer INR terapéutico[66] (en el marco del haplotipo A de *VKORC1*)	Sensibilidad a warfarina: necesita menos cantidad
CYP2C9 (10q24)	Proteína epónima implicada en el metabolismo de la warfarina activa (S-warfarina)	*2, rs1799853 (función reducida) *3, rs1057910 (función reducida)	Alelo T: • Europeos: 10,4% • Asiáticos: 0% • Subsaharianos: 0% Alelo C: • Europeos: 5,8% • Asiáticos: 3,3-4,4% • Subsaharianos: 0%	*Bioquímica:* descenso de la eliminación de S-warfarina, aumento de la relación S/R warfarina en plasma *Clínica:* Descenso de la dosis de mantenimiento de warfarina[64] Aumento del riesgo de hemorragia mayor[64,65]	Descenso del metabolismo de warfarina: necesita menos cantidad
CYP4F2 (19p13)	Proteína epónima implicada en el metabolismo de la VK activa	rs2108622 (función reducida)	Alelo T: • Europeos: 23,3% • Asiáticos: 23,3-26,7% • Subsaharianos: 5,8%	*Bioquímica:* descenso del metabolismo de VK1[69] *Clínica:* Puede necesitar aumentar la dosis de warfarina[53,54,55a,71]	Puede necesitar más warfarina

*Frecuencia de alelos de la fase 2 de HapMap,[139] excepto que se indique lo contrario.
DL, desequilibrio de ligamiento; *INR,* índice internacional normalizado; *VK,* vitamina K.

de dosis de mantenimiento bajas, intermedias y altas.[55] Dos de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) no codificantes del haplotipo A rs9923231 (−1639G > A, conocido también como *VKORC1**2) y rs9934438 (1173C > T), que se encuentran en desequilibrio de ligamiento (DL), se han asociado sistemáticamente a la necesidad de una dosis menor de warfarina.[52,56-61] La frecuencia de los alelos menores rs9923231 y rs9934438 varía en los distintos grupos raciales (tabla 4-4).[56] No obstante, la presencia de estas variantes se asoció sistemáticamente, y con independencia de la raza, al descenso de la dosis necesaria de warfarina en los tres grupos raciales (asiáticos, blancos y negros) estudiados específicamente en la cohorte International Warfarin Pharmacogenetics Consortium (IWPC).[56]

Por último, una variante diferente, rs61742245 (D36Y), se ha asociado a la necesidad de una dosis más alta de warfarina.[62,63] El nombre de esta D36Y indica una mutación de sentido equivocado en el gen *VKORC1*, que se observa solo sobre la base de −1639G/G con una frecuencia de alelo menor de 0,043 en judíos askenazíes y de 0,006 en judíos sefardíes, y se ha descrito que contribuye a aumentar la variabilidad de la posología de warfarina.[62] Sin embargo, en los GWAS de determinantes genéticos de la dosis de warfarina basados

en cohortes suecas y norteamericanas no se apreció tal asociación entre la variabilidad de la posología de warfarina y la presencia de rs61742245 (D36Y).[52,53]

CYP2C9

El gen *CYP2C9* del cromosoma 10 codifica la proteína CYP2C9 fundamental para inactivar el enantiómero de warfarina, más potente (v. fig. 4-3). Dos variantes exónicas no sinónimas de *CYP2C9* se han asociado en reiteradas ocasiones a la variabilidad de la respuesta a warfarina.[52,53,58] La variante *2 implica la sustitución de arginina por cisteína en el aminoácido 144 y la variante *3 implica la sustitución de isoleucina por leucina en el residuo 359. Ambas variantes producen la proteína CYP2C9 de función reducida y alteraciones en el metabolismo de la warfarina. En tal caso, las variantes *CYP2C9**2 y *CYP2C9**3 se han asociado a un descenso de la dosis de mantenimiento de warfarina necesaria[64] y a un aumento del riesgo de hemorragia.[64,65]

La importancia respectiva de las proteínas VKORC1 y CYP2C9 en la acción (farmacodinámica) y el metabolismo (farmacocinética) de warfarina probablemente subraya las influencias diferenciales de sus polimorfismos genéticos. El polimorfismo genético *VKORC1,* no así el polimorfismo genético *CYP2C9,* afecta al tiempo hasta alcanzar el primer INR; en particular el haplotipo *VKORC1* A se ha asociado a la aceleración del tiempo hasta el primer INR terapéutico.[66-68] Ambos polimorfismos *CYP2C9* (*2, *3) y *VKORC1* (haplotipo A,[67] rs9923221[68]) se asociaron a un efecto anticoagulante excesivo, definido por un INR mayor de 4.[67,68] No obstante, las variantes *CYP2C9* de metabolizadores lentos, pero no los polimorfismos *VKORC1,* se asociaron al aumento del riesgo de hemorragia mayor con aumento persistente del riesgo después de estabilizarse el tratamiento con warfarina.[65]

CYP4F2

El gen *CYP4F2* del cromosoma 19 codifica la proteína CYP4F2, que cataliza la hidroxilación de la vitamina K_1 (VK1) en su forma hidroxilada como una vía de escape para el exceso de VK1 (v. fig. 4-3).[69] La variante rs2108622 de *CYP4F2,* que implica una mutación de sentido equivocado V433M con descenso de la actividad distal CYP4F2 y del metabolismo de la VK1,[69] se ha asociado al aumento de la dosis de warfarina necesaria,[52-54,55a,55b,69] presumiblemente debido a las concentraciones elevadas de vitamina K activa, con lo que se necesita una dosis de warfarina más alta para provocar la respuesta anticoagulante.[69] Además, se ha descrito que rs2108622 es responsable de un porcentaje adicional pequeño de la variabilidad de la dosis de warfarina, entre un 1 y un 4%.[52,54,55a,55b]

Aunque la función de CYP4F2 en el metabolismo de la VK1 ofrece una explicación biológicamente plausible de la posible asociación entre rs2108622 y el aumento de la dosis necesaria de warfarina, esta asociación no se ha podido reproducir sistemáticamente.[73] El estudio prospectivo de genes candidatos en el Reino Unido no encontró asociación entre rs2108622 y la variabilidad de la dosis de warfarina, pero se observó que otra variante de *CYP4F2,* rs2189784 (en DL fuerte con rs2108622), se asoció a un mayor tiempo hasta alcanzar el tiempo hasta el INR terapéutico.[73] Los datos disponibles sobre el gen *CYP4F2* y la dosis de warfarina indican, hasta la fecha, una posible asociación entre esas variantes *CYP4F2* y la posible necesidad de una dosis mayor de warfarina, ya sea como dosis de mantenimiento o para alcanzar el INR terapéutico. No obstante, se necesitan más estudios para aclarar esta posible relación.

Implicaciones terapéuticas

Los factores clínicos, como la edad, sexo, superficie corporal e INR objetivo son responsables del 15 al 17% de la variabilidad de la dosis terapéutica de warfarina.[52,54] La información del genotipo *CYP2C9* y *VKORC1* explica otro 40% de la variabilidad de la dosis de warfarina, es decir, junto a los factores clínicos se puede explicar el 55% de la variabilidad de la dosis de warfarina,[52,54,68] y la información sobre el genotipo *CYP4F2* puede contribuir a otro 2% de la variabilidad.[54] En 2007, la FDA actualizó el prospecto de warfarina, mencionando que las variantes *VKORC1* y *CYP2C9* pueden influir en la dosis necesaria de warfarina. En 2010, el prospecto se volvió a actualizar al incluirse un esquema posológico guiado por la farmacogenética para iniciar el tratamiento con warfarina, en el que se incluyó como factor la presencia o ausencia de *VKORC1*-1369 G→A y *CYP2C9**2 o *CYP2C9**3.

ESTUDIO FARMACOGENÉTICO EN EL TRATAMIENTO CON WARFARINA

Se han desarrollado algoritmos en los que se incorporan el genotipo del paciente, los factores demográficos y los medicamentos asociados, para intentar mejorar la predicción de la dosis inicial de warfarina.[68,74,75] Estos algoritmos benefician principalmente a los pacientes que necesitan dosis extremas de warfarina (≤21 mg/semana o ≥49 mg/semana).[75]

En los estudios aleatorizados prospectivos iniciales, relativamente pequeños, que comparaban la eficacia clínica de la administración de warfarina basada en el genotipo con la administración estándar, se han obtenido resultados incoherentes. Mientras que en un estudio se comparaban algoritmos que incorporaban el genotipo *CYP2C9* frente al algoritmo estándar de inicio de la administración, y se observó que el algoritmo basado en el genotipo se asociaba a una reducción estadísticamente significativa del tiempo hasta el primer INR terapéutico y del tiempo fuera del intervalo terapéutico del INR,[76] en otros estudios prospectivos aleatorizados en los que se incorporó el genotipo *CYP2C9*[77] o los datos del genotipo *CYP2C9* y *VKORC1*[78,79] no se pudieron reproducir esos resultados. Más recientemente, en otro estudio prospectivo no aleatorizado en el que se comparó un algoritmo de determinación de la dosis de warfarina guiada por el genotipo con otros algoritmos clínicos que utilizaban factores clínicos y la respuesta del INR disponible después de 2 o 3 días de tratamiento con warfarina se encontró que el ajuste de la dosis guiado por el genotipo hacía que el tiempo pasado en el intervalo terapéutico del INR fuese mayor, con menos episodios adversos clínicos o analíticos.[80] En el estudio Mayo-Medco también se describió una reducción estadísticamente significativa del 31% de la hospitalización por cualquier causa y un 28% de reducción de la hospitalización por hemorragia o tromboembolia durante un período de seguimiento de 6 meses en la cohorte genotipificada (estudio del genotipo para *CYP2C9* y *VKORC1* con un tiempo de respuesta de 11 a 60 días para recibir los datos del genotipo) en comparación con el grupo control.[81] Aunque se trataba de un estudio prospectivo, no era aleatorizado y, por tanto, era susceptible de presentar factores de confusión. Para evaluar el beneficio de añadir la información del genotipo a las características clínicas será necesario disponer de estudios aleatorizados prospectivos, que están ya en marcha.

RENTABILIDAD DEL ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DE WARFARINA

Mediante el análisis de rentabilidad se determinó que la administración de warfarina guiada por el genotipo a pacientes con fibrilación auricular sería rentable si se limita a pacientes de riesgo alto de hemorragia (puntuación HEMORR$_2$HAGES de 1 a 2),[82] si el tiempo de respuesta de la prueba es menor de 24 h y el coste es menor de 200 dólares, si el tratamiento guiado por el genotipo puede prevenir más del 32% de los episodios hemorrágicos mayores[82] o si el tratamiento guiado por el genotipo aumenta el tiempo que pasan los pacientes en el intervalo terapéutico del INR en un 9%.[83] Actualmente, la rentabilidad del estudio farmacogenético de warfarina está limitado por el coste medio de las pruebas, sin embargo el coste y la facilidad de estos análisis están mejorando mucho. Además, es necesario disponer de estudios prospectivos aleatorizados a gran escala para determinar si el tratamiento guiado por el genotipo mejora realmente los resultados clínicos. En estos momentos, el estudio farmacogenético con warfarina no está cubierto por el Medicare, excepto dentro de los límites de un estudio clínico diseñado específicamente para demostrar los efectos clínicos del estudio farmacogenético de warfarina.[84]

MODIFICACIONES DEL TRATAMIENTO

Para los portadores de polimorfismos *VKORC1* o *CYP2C9* en los que esté indicado el tratamiento con warfarina, las posibles modificaciones del tratamiento consisten en: 1) valorar el tratamiento con warfarina guiado por farmacogenética, como se describe anteriormente, o 2) valorar un tratamiento anticoagulante alternativo. Actualmente, existen varios anticoagulantes orales nuevos que no requieren monitorización y ajuste de dosis como alternativas terapéuticas a la warfarina. Se han estudiado los anticoagulantes orales nuevos con datos publicados, como los inhibidores orales reversibles directos de la trombina (dabigatrán) y los inhibidores orales reversibles del factor Xa (rivaroxabán, edoxabán y apixabán), en varias situaciones incluidos la profilaxis[85-97] y el tratamiento[98] de la tromboembolia venosa y la anticoagulación en la fibrilación auricular.[99-102] Es importante que, aunque en los estudios

mencionados se ha establecido la eficacia y la rentabilidad de los nuevos anticoagulantes en la profilaxis del accidente cerebrovascular de pacientes con fibrilación auricular respecto al tratamiento con warfarina, los estudios que establecen la eficacia y rentabilidad de los anticoagulantes nuevos en la profilaxis de la tromboembolia venosa se realizaron frente a heparinas de bajo peso molecular, no frente al tratamiento con warfarina. Actualmente, no existen alternativas orales a la warfarina para el tratamiento de pacientes ambulatorios para la anticoagulación en caso de válvulas mecánicas.

Direcciones futuras

Hay varios estudios prospectivos a gran escala en curso (NCT00162435, NCT00927862, NCT00904293, NCT00654823), incluido el estudio Clarification of Optimal Anticoagulation through Genetics (COAG),[103] financiado por el National Heart, Lung and Blood Institute, para aclarar mejor si los algoritmos guiados por el genotipo mejoran los resultados clínicos. Los nuevos anticoagulantes, como dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán, parecen ser alternativas prometedoras a la warfarina. También hay en marcha algunos subestudios de los estudios de referencia y otros estudios que permitirán definir mejor la indicación, duración, posibles interacciones y selección de esos nuevos anticoagulantes. Las direcciones futuras incluyen investigaciones en las que se compare directamente la eficacia y la seguridad de los nuevos anticoagulantes con un régimen de warfarina guiado por el estudio farmacogenético y permitan determinar la rentabilidad de cada uno de ellos. También puede ser importante investigar la farmacogenética de los nuevos anticoagulantes pero, teniendo en cuenta que la variabilidad interpaciente es menor con los fármacos nuevos, cabe suponer que el efecto de los polimorfismos genéticos será menos evidente.

Estatinas

Fármaco, indicaciones, mecanismo de acción y farmacología

Las estatinas (inhibidores de la β-hidroxi-β-metilglutaril coenzima A [HMG-CoA] reductasa) ejercen sus efectos principalmente a través de dos mecanismos. En primer lugar, las estatinas actúan como fármacos hipolipemiantes al interferir con la síntesis de colesterol y las moléculas lipídicas intermedias. Las estatinas inhiben la HMG-CoA reductasa, y se oponen a la formación del mevalonato limitante de la cinética. En consecuencia, aumenta la eliminación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) del plasma y disminuye la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de LDL. En segundo lugar, estos fármacos poseen efectos antiinflamatorios (v. capítulo 24; Braunwald, v. capítulo 47). Las estatinas se han utilizado para el tratamiento de las dislipemias, la enfermedad arterial coronaria, el accidente cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica y para la reducción del riesgo perioperatorio. Además, se ha investigado su efecto en la modulación inmunitaria de la insuficiencia cardíaca (Braunwald, v. capítulo 33) y para la prevención de la tromboembolia venosa.[104]

Los datos farmacodinámicos y farmacocinéticos de las estatinas más utilizadas se resumen en la tabla 4-5. Es interesante que la atorvastatina, simvastatina y lovastatina se metabolizan principalmente por acción de la enzima CYP3A4, mientras que la fluvastatina depende de la enzima CYP2C9 y la rosuvastatina se metaboliza parcialmente por las enzimas CYP2C9 y CYP2C19, pero se excreta principalmente sin metabolizar como el compuesto original. El metabolismo de la pravastatina no depende esencialmente del sistema hepático de citocromos, ya que el fármaco se degrada parcialmente en el estómago y se metaboliza mediante sulfatación por enzimas no pertenecientes al sistema CYP. Después, se excreta como el compuesto original en heces y orina. Las diferencias en el metabolismo de las diversas estatinas afecta a las posibles interacciones con otros fármacos y alimentos y a sus perfiles de seguridad.

Interacciones farmacológicas

Las interacciones de las estatinas simvastatina, lovastatina y atorvastatina dependientes de CYP3A4 con otros fármacos que afectan a estas enzimas son de sobra conocidas. Los inhibidores de la CYP3A4 como los antifúngicos azoles, los macrólidos (p. ej., azitromicina, eritromicina o claritromicina), el verapamilo y el diltiacem, el imatinib y los inhibidores de la proteasa del VIH incrementan las concentraciones plasmáticas de las estatinas y elevan el posible riesgo de rabdomiólisis. Los zumos de pomelo y granada provocan interacción entre estos fármacos y los alimentos, ya que inhiben la enzima CYP3A4. Por otro lado, la fenitoína, rifampicina y carbamacepina son inductores de este sistema enzimático y pueden acelerar la eliminación de simvastatina, atorvastatina y lovastatina.

La amiodarona parece interactuar con las estatinas al inhibir el sistema CYP3A4, afectando principalmente al metabolismo de simvastatina, lovastatina y atorvastatina, y también el sistema CYP2C9, afectando a la fluvastatina. La FDA ha emitido un aviso de advertencia para evitar la administración concomitante de amiodarona con dosis de simvastatina mayores de 20 mg.[105] Por otro lado, la ciclosporina, un inhibidor potente del transportador OATP1B1, puede incrementar las concentraciones plasmáticas de pravastatina, rosuvastatina y

TABLA 4-5 Farmacodinámica y farmacocinética clínicas de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa*

	SIMVASTATINA	LOVASTATINA	ATORVASTATINA	FLUVASTATINA	ROSUVASTATINA	PRAVASTATINA
$T_{máx}$ (h)	1,3-2,4	2-4	2-3	0,5-1	3	0,9-1,6
$C_{máx}$ (ng/ml)	10-34	10-20	27-66	448	37	45-55
Biodisponibilidad (%)	5	5	12	19-29	20	18
Lipofilia	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
Se administra como	Profármaco lactona lipófilo	Profármaco lactona lipófilo	Ácido estatina activo	Ácido estatina activo	Ácido estatina activo	Ácido estatina activo
Unión a proteínas (%)	94-98	>95	80-90	>99	88	43-55
Metabolismo	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C9, 2C19 (menor) Se excreta principalmente sin metabolizar	Sulfatación
Metabolitos	Activo	Activo	Activo	Inactivo	Activo (menor)	Inactivo
Sustratos de proteínas transportadoras	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí/no
$T_{1/2}$ (h)	2-3	2,9	15-30	0,5-2,3	20,8	1,3-2,8
Excreción urinaria (%)	13	10	2	6	10	20
Excreción fecal (%)	58	83	70	90	90	71

*Basado en una dosis oral de 40 mg, con la excepción de fluvastatina XL (80 mg).
HMG-CoA, β-hidroxi-β-metilglutaril coenzima A.
Modificado de Bellosta S, Rodolfo P, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004;109:50.

simvastatina. La adición de gemfibrocilo, que afecta a la glucuronización de las estatinas, al tratamiento con cerivastatina provocó una concentración más alta de la estatina y una incidencia mayor de rabdomiólisis, un hecho que contribuyó a la retirada de cerivastatina del mercado y dio paso a la recomendación de utilizar fenofibrato como el fibrato de elección cuando se necesita además de una estatina para el control lipídico. Las estatinas también pueden alterar las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos, por ejemplo, aumentan las concentraciones de digoxina al inhibir el transporte mediante la glucoproteína P. Por último, también se ha observado que la administración de simvastatina, fluvastatina y rosuvastatina potencia el efecto de la warfarina.

Farmacogenética del tratamiento con estatinas

Se han explorado los polimorfismos genéticos de varios genes que codifican las proteínas en la vía de las estatinas (tablas 4-6 y 4-7). Hasta la fecha, se han publicado algunos GWAS correspondientes a la farmacogenética de las estatina, destacándose en uno de ellos la respuesta de estos fármacos[106] y en otro, la miopatía que inducen.[107]

VARIANTES GENÉTICAS CLAVE QUE AFECTAN A LA EFICACIA DE UNA ESTATINA

APOE

Los polimorfismos del gen *APOE* son los responsables mejor estudiados de la modulación de la respuesta a las estatinas. El gen *APOE* codifica la apolipoproteína E, que funciona como un ligando que media en la captación de los quilomicrones, las VLDL y las HDL desde el torrente sanguíneo hacia el hígado por acción de los receptores de lipoproteínas. En uno de los primeros metaanálisis se encontró que la respuesta a la estatina aumentaba en portadores de la variante *APOE**2, pero disminuía en los portadores de la variante *APOE**4,[108] unos resultados que también se observaron en el estudio Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22[109] y en la cohorte de diabetes del estudio Genetics of Diabetes Audit and Research (Go-DARTS).[110] La asociación específica entre el aumento del efecto hipocolesterolemiante de las LDL y el tratamiento con estatinas en portadores de la variante *APOE**2 se ha reproducido en muchos estudios,[111,112] y se ha alcanzado la significación estadística incluso en el pangenoma.[111] En un subestudio de seguimiento del Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) se observó, además, que los supervivientes a un IM con variante *APOE**4 alcanzaban un exceso de mortalidad pero que se podía mitigar mediante el tratamiento con simvastatina.[113]

PCSK9

También se ha descrito una asociación sólida y biológicamente plausible entre los polimorfismos *PCSK9* y la respuesta a las estatinas. El gen *PCSK9* codifica la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9, que dirige el receptor de las LDL hacia la proteólisis. Con la proteólisis de este receptor de LDL disminuye la captación de colesterol en el hepatocito, aumentando su concentración en el torrente sanguíneo y disminuyendo la disponibilidad hepática de colesterol disponible para entrar en la cadena de inhibición de síntesis y reciclado mediada por estatinas. En consecuencia, una mutación *PCSK9* con aumento de función aumentaría la concentración de colesterol en las LDL y reduciría la susceptibilidad al tratamiento con estatinas, mientras que la mutación con pérdida de función disminuiría la concentración plasmática de colesterol en las LDL y aumentaría la susceptibilidad al tratamiento con estatinas. La variante rs11591147 del gen *PCSK9* implica una mutación de sentido equivocado arg46-leu (R46L), con lo que se produce una proteína PCSK9 de función reducida, asociada a su vez a la reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol total y colesterol en las LDL[114] y a la reducción de episodios arteriales coronarios.[114,115] El análisis pangenómico combinado en la cohorte Treating to New Targets (TNT) permitió determinar una asociación significativa entre la variante rs11591147 del gen *PCSK9* y la respuesta a estatinas a nivel pangenómico.[111]

HMGCR

El gen *HMGCR* codifica la HMG-CoA reductasa, responsable del paso limitante de la cinética de la biosíntesis de colesterol y objetivo molecular de las estatinas. El haplotipo *HMGCR* H7,[116] definido por la presencia de tres SNP intrónicos (rs17244841, rs17238540 y rs3846662) se ha asociado a un descenso del colesterol en las LDL en respuesta al tratamiento con estatinas en los estudios de genes candidatos.[116-119] La variante rs3846662 se ha asociado a variaciones en la proporción de ARNm de *HMGCR* que se escinde en el proceso alternativo, y esta variación en el corte y empalme alternativo parece modificar la actividad de la HMG-CoA reductasa y la capacidad de unión a la estatina.[120] En los estudios realizados exclusivamente con atorvastatina las variantes rs10464433,

TABLA 4-6 Genes y proteínas principales en la vía de las estatinas

FUNCIÓN EN LA VÍA DE LAS ESTATINAS	GENES	PROTEÍNA
Absorción	*ABCB1/MDR1*	Glucoproteína P transportadora de salida de fármacos
Captación en hepatocitos	*SCLO1B1/OATP1B1*	Transportador de aniones orgánicos
Acción	*HMGCR*	HMG-CoA reductasa, paso limitante de la cinética de la síntesis de colesterol y objetivo molecular de las estatinas
	CETP	Proteína de transferencia de ésteres de colesterol, que los transfiere desde las HDL a las partículas que contienen ApoB a cambio de triglicéridos, con lo que reducen la concentración de las HDL
	LDLR	Receptor para LDL plasmáticas
	APOE	ApoE, principal proteína de unión del colesterol de VLDL/IDL
	PCSK9	Proproteína de la convertasa subtilisina kexina 9, que dirige el receptor LDL hacia la proteólisis
Metabolismo	*CYP3A4*	Proteína epónima del citocromo 450 que participa en el metabolismo de simvastatina, lovastatina y atorvastatina
	CYP3A5	Proteína epónima del citocromo 450 que participa en el metabolismo de atorvastatina
	CYP2C9	Proteína epónima del citocromo 450 que participa en el metabolismo de fluvastatina
	CYP2D6	Proteína epónima del citocromo 450
Otros genes estudiados	*KIF6*	Familia cinesina 6
	CLMN	Calmina, se expresa abundantemente en hígado y tejido adiposo pero se desconoce su función en el metabolismo del colesterol o las lipoproteínas
	APOC1	Apoproteína C1, DL muy fuerte con ApoE

Apo, apolipoproteína; *DL*, desequilibrio de ligamiento; *HDL*, lipoproteína de alta densidad; *HMG-CoA*, β-hidroxi-β-metilglutaril coenzima A; *IDL*, lipoproteína de densidad intermedia; *LDL*, lipoproteína de baja densidad; *VLDL*, lipoproteína de muy baja densidad.

TABLA 4-7 Principales variantes farmacogenéticas de las estatinas

GEN (UBICACIÓN)	CODIFICA	VARIANTE ESTUDIADA (EFECTO EN LA PROTEÍNA)	FRECUENCIA DEL ALELO MENOR*	FENOTIPO DE ENFERMEDAD ASOCIADA
APOE (19q13,2)	Apolipoproteína E	*2 (e2), rs7412 Arg176Cys	Alelo T: • Europeos: 5,5%[111†] • Asiáticos: 5,4-9,5% • Subsaharianos: 9,5%	Mayor descenso del colesterol LDL a partir del tratamiento con estatinas, asociado fuertemente a la respuesta a estatinas[111,112]
		*4 (e4), rs429358 Cys130Arg	Alelo C: • Europeos: 16,2%[111†] • Asiáticos: 0-1,1% • Subsaharianos: 1,7%	Descenso del colesterol LDL a partir del tratamiento con estatinas, aumento del riesgo de mortalidad en supervivientes a infarto de miocardio pero el riesgo se anula con el tratamiento con estatinas[113]
KIF6 (6p21)	Proteína 6 de la familia tipo cinesina	rs20455 Trp719Arg En DL fuerte con rs9462535, rs9471077	Alelo C: • Europeos: 37,2% • Asiáticos: 47,7-57% • Subsaharianos: 90,4%	Se había descrito su asociación con el aumento de riesgo de EAC (RP: 1,1-1,5)[126-128] no reproducido en el GWAS[129-133] Mayor reducción de episodios coronarios con estatinas (37-50% reducción del riesgo relativo)[126,140-142]
PCSK9 (1p34,1-p32)	Proproteína convertasa subtilisina Proteína kexina 9	rs11591147 Arg46Leu	Alelo T: • Europeos: 2,8% • Asiáticos: 0% • Subsaharianos: 0%	Colesterol total y colesterol en las LDL menores inicialmente[114] Menor riesgo de episodios coronarios[114,115]
CLMN (14q32,13)	Calmina	rs8014194	Alelo A: • Europeos: 19,8% • Asiáticos: 10-16,3% • Subsaharianos: 56,2%	Se asocia a variaciones mediadas por estatinas del colesterol total y colesterol en las LDL[106]
APOC1 (19q13,2)	Apoproteína C1	rs4420638	Alelo G: • Europeos: 18,3% • Asiáticos: 6,5-11,6% • Subsaharianos: 13,1%	Se asocia a variaciones mediadas por estatinas del colesterol total y colesterol en las LDL[106]
SLCO1B1 (12p12)	Transportador de aniones orgánicos	rs4363657 T > C, intrónico En DL con rs4149056	Alelo C: • Europeos: 16,4% • Asiáticos: 37,8-54,7% • Subsaharianos: 14,2%	Se asocia a miopatía por estatina según el GWAS, RP: 4,3 para el alelo C[107]
		*5, rs4149056 Val174Ala	Alelo C: • Europeos: 15% • Asiáticos: 11,1-15,1% • Subsaharianos: 0,9%	Aumento del riesgo de miopatía por estatinas (RP: 4,5-4,7 por alelo C) con simvastatina 80 mg/día (RP: 2,6 por alelo C) con simvastatina 40 mg/día[107] Máximo riesgo atribuible de miopatía en el primer año de tratamiento con estatinas[107] Incremento del doble de miopatía y mialgia con y sin incremento de la CK[138]
		rs2306283 Asn130Asp	Alelo T: • Europeos: 59,7% • Asiáticos: 16,3-34,9% • Subsaharianos: 19%	Concentración más baja de estatinas[107] Riesgo menor de miopatía en el SEARCH[107]
		*15 (definido por rs4149056+rs2306283; Val174Ala y Asn130Asp)	Japoneses: 15%[143]	Respuesta lenta a pravastatina[144]

*Frecuencia de alelos en la fase 2 de HapMap,[139] excepto si se indica lo contrario.
†Datos no disponibles de la frecuencia de alelos en la fase 2 de HapMap.
CK, creatina cinasa; *EAC*, enfermedad arterial cardíaca; *GWAS*, estudio de asociación pangenómica; *LDL*, lipoproteína de baja densidad; *RP*, razón de posibilidades; *SEARCH*, Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine.

rs17671591 y rs6453131 se asociaron moderadamente a la respuesta a la estatina, pero no las variantes rs17244841, rs17238540 o rs3846662 comentadas anteriormente.[111,112]

CETP

El gen *CETP* codifica la proteína de transferencia ésteres colesterilo, responsable de la transferencia de dichos ésteres desde las HDL a las partículas que contienen apolipoproteína B a cambio de triglicéridos y reduce, por tanto, la concentración de HDL. Se ha observado que las estatinas disminuyen la concentración de la proteína CETP y la actividad relacionada con ella. Las dos variantes más importantes del gen *CETP* son la B1 (fenotipo bioquímico de concentración alta de CETP y baja de HDL) y la *B2* (fenotipo bioquímico de concentración baja de CETP y alta de HDL). El efecto del genotipo CETP en el tratamiento con estatinas no está claro, si bien en un primer estudio se apuntaba a una respuesta angiográfica preferente al tratamiento con estatinas con la variante B1 pero no con la variante B2,[121] en un estudio posterior se observó un aumento del beneficio de la estatina y tasas menores de episodios en portadores de alelos B2 tratados con estatinas,[122] aunque en otros estudios se describió el aumento de los episodios cardiovasculares[123] y de las tasas de mortalidad[123,124] en estos mismos pacientes. En un metaanálisis de 13.677 pacientes procedentes de siete estudios de gran tamaño no se demostró la interacción entre el genotipo *CETP* y el tratamiento con pravastatina.[125]

LDLR

El gen *LDLR* codifica el receptor de LDL implicado en la captación del colesterol en las LDL dentro de los hepatocitos. El haplotipo *LDLR* L5

se ha asociado a una reducción menor del colesterol en las LDL, del colesterol total, del colesterol fuera de las HDL y de las apoproteínas inducida por simvastatina, aunque este resultado no se ha reproducido sistemáticamente en estudios de mayor tamaño.[118]

KIF6

El gen *KIF6* codifica la proteína 6 de la familia de tipo cinesina. En las primeras publicaciones se observó que los portadores de la variante Trp719Arg del gen *KIF6* presentaban un pequeño aumento del riesgo de enfermedad arterial coronaria (razón de posibilidades [RP]: 1,1 a 1,5).[126-128] Además, el beneficio del tratamiento con estatinas pareció ser mayor en los pacientes portadores de la variante 719Arg del gen *KIF6*, pero en estudios posteriores no se ha podido reproducir la asociación entre la variante Trp719Arg del gen *KIF6* y el aumento de riesgo arterial coronario.[129-134] En el estudio Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER), el polimorfismo KIF Trp719Arg no afectó a la eficacia de rosuvastatina en dosis de 20 mg/día respecto a la reducción del colesterol en las LDL o al criterio de valoración cardiovascular principal.[135] Los resultados de un estudio sobre dos metaanálisis (en el que se incluyeron los datos del JUPITER) y del análisis de una metarregresión aportaron una explicación biológicamente plausible para esos resultados contradictorios. El alelo KIP6 719Arg parece aumentar la vulnerabilidad al colesterol en las LDL. Esta vulnerabilidad al colesterol en las LDL mediada genéticamente modifica, por tanto, el beneficio clínico esperado de tratamientos que reducen el colesterol en las LDL.[135a]

ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN PANGENÓMICA EN LA RESPUESTA A ESTATINAS

En un GWAS extenso en el que se combinaban las cohortes de Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE), Cholesterol and Pharmacogenetic Study (CAP) y TNT se describió que el SNP rs8014194 en el gen *CLMN* y el SNP rs4420638 en el gen *APOC1* cerca del gen *APOE* son los únicos SNP asociados a las variaciones del colesterol en las LDL a un nivel pangenómico significativo. Además, la variante rs4420638 es un polimorfismo del gen *APOC1* que se sitúa adyacente, se hereda simultáneamente y presenta un DL fuerte con el gen *APOE*. Por tanto, la asociación entre esta variante y la reducción del colesterol en las LDL mediada por una estatina se puede explicar por el DL fuerte entre los genes *APOC1* y *APOE*, así como por la proteína ApoC1, cuya importancia en el metabolismo del colesterol ya se había descrito, al inhibir la CETP e inhibir la eliminación de partículas de lipoproteínas mediante el receptor de las VLDL, a pesar de mantenerse la unión entre la lipoproteína enriquecida con ApoC1 y el receptor de las LDL.[106] El GWAS también puso de manifiesto la asociación entre un polimorfismo intrónico nuevo del gen *CLMN* (rs8014194) y la modificación de las concentraciones de colesterol total y LDL mediada por estatinas. La secuencia de la proteína calmina contiene un dominio de unión de tipo calponina, que parece tener actividad de unión a la actina. La calmina se expresa abundantemente en hígado y tejido adiposo, pero se desconoce cuál es la función exacta de esta proteína en el metabolismo del colesterol o las lipoproteínas.[106] Se necesitan estudios que reproduzcan los resultados del gen *CLMN* para comprender mejor el significado funcional de este nuevo gen candidato.

VARIANTES GENÉTICAS CLAVE QUE AFECTAN A LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DE LAS ESTATINAS

Los acontecimientos adversos conocidos del tratamiento con estatinas comprenden efectos secundarios musculares y elevación de enzimas hepáticas. Se ha descrito la elevación asintomática leve de las enzimas hepáticas con todas las estatinas, con una frecuencia de insuficiencia hepática de aproximadamente un caso por millón de personas año de uso de estatinas.[136] Los efectos secundarios musculares varían desde mialgia sin elevación de la creatinina cinasa (CK) o miopatía leve con elevación leve de la CK (11 por 100.000 personas año) hasta rabdomiólisis con elevación de la CK e insuficiencia renal (3,4 por 100.000 personas/año).[136] El riesgo de miopatía aumenta con un régimen de simvastatina en dosis de 80 mg,[107] lo que ha llevado a la FDA a restringir el uso de simvastatina en dosis altas.[137] También aumenta en mujeres y[138] en caso de interacciones farmacológicas, en especial con el uso simultáneo de estatinas dependientes del metabolismo mediante la CYP3A4 (lovastatina, simvastatina, atorvastatina) con inhibidores potentes de la CYP3A4 o con amiodarona o antagonistas del calcio.[105,107] Además, algunas variantes genéticas, como las del gen *SLCO1B1*, influyen en el perfil de efectos secundarios de algunas estatinas.

SLCO1B1

Los polimorfismos del gen *SLCO1B1* se han asociado a miopatía, desde una mialgia leve sin elevación o con elevación de la CK hasta la rabdomiólisis.[107,138] El gen *SLCO1B1* codifica el polipéptido del transporte de aniones orgánicos OATP1B1, que facilita la captación activa de estatinas desde el torrente sanguíneo hacia los hepatocitos. En un GWAS, las variantes del gen *SCLO1B1* fueron los únicos polimorfismos genéticos asociados significativamente a la miopatía inducida por simvastatina.[107] En el estudio Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) las variantes no codificadora rs4363657 y no sinónima rs4149056, que se encuentran en DL casi completo entre sí, se asociaron intensamente a la miopatía inducida por estatinas (RP de 4,5 y 4,7, respectivamente). Los riesgos acumulados de miopatía con simvastatina en dosis de 80 mg fueron del 18% para las personas con genotipo CC (homocigotos para los alelos de riesgo), del 3% para el genotipo TC y del 0,6% para el genotipo natural TT.[107] Más del 60% de las miopatías que se produjeron en el estudio SEARCH con simvastatina en dosis de 80 mg se atribuyeron a la variante rs4149056 C en el gen *SLCO1B1*.[107]

En un estudio de genes candidatos en el que se estudió específicamente la asociación entre los polimorfismos de los genes *SLCO1B1*, *CYP3A4*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2D6* y los efectos secundarios inducidos por estatinas se demostró, de nuevo, la asociación con el gen *SLCO1B1*.[138] En el estudio Statin Response Examined by Genetic Haplotype Marker (STRENGTH) los portadores del alelo *5 (rs4149056) del gen *SLCO1B1* tuvieron un aumento al doble del riesgo de presentar episodios adversos compuestos, definido como la retirada prematura del fármaco del estudio por cualquier efecto secundario o mialgia, con independencia de los valores de la CK o de una elevación de la CK mayor de tres veces el límite superior de la normalidad, con independencia de los síntomas.[138] Al igual que los resultados del estudio SEARCH,[107] se ha observado un efecto de dosis del gen en la población del estudio STRENGTH, en la que la proporción de los sujetos que presentaron un episodio adverso aumentó al aumentar el número de alelos **5* de riesgo.[138]

Se detectó la interacción gen-estatina (aumento de episodios adversos en portadores en comparación con los no portadores del alelo *SLCO1B1**5 tratados con estatinas) durante el tratamiento con simvastatina y atorvastatina, pero no con pravastatina.[138]

Implicaciones terapéuticas

Aunque las variantes genéticas se han asociado tanto a la eficacia como a los efectos adversos de las estatinas, el estudio farmacogenético no forma parte del tratamiento de referencia para el tratamiento con estatinas. Las variantes de varios genes (como *APOE* y *PCSK9*) se han asociado en grados variables con alteraciones de las propiedades hipolipemiantes durante el tratamiento con estatinas. En estudios futuros se determinará si el estudio de esas variantes tiene utilidad clínica. No obstante, los aspectos biológicos conocidos a partir de los estudios de asociación genética pueden ser particularmente informativos. Por ejemplo, se han desarrollado inhibidores de la proteína PCSK9 y se están estudiando para el tratamiento de la dislipemia. Ante la importante asociación entre el polimorfismo del gen *SLCO1B1* y la miopatía inducida por simvastatina, los estudios futuros de este polimorfismo ayudarán a identificar a los pacientes con riesgo de miopatía inducida por simvastatina y orientar la elección de la estatina para el tratamiento y reducir así los efectos secundarios, promover el cumplimiento y equilibrar los costes.

Direcciones futuras

Se están llevando a cabo estudios clínicos aleatorizados para investigar la farmacogenética del tratamiento con rosuvastatina (NCT00934258) y el impacto del polimorfismo del gen *SLCO1B1* en el tratamiento con esta estatina (NCT01218347) y en la interacción entre pravastatina y darunavir/ritonavir (NCT00630734).

BIBLIOGRAFÍA

1. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:172-209.
2. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-1189.
3. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-1621.
4. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294:1224-1232.
5. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:e148-e308.
6. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2009;120:2271-2306.
7. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233-1243.
8. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, the CURRENT-OASIS 7 Investigators. et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-942.
9. Mauri L, Kereiakes DJ, Normand SL, et al. Rationale and design of the dual antiplatelet therapy study, a prospective, multicenter, randomized, double-blind trial to assess the effectiveness and safety of 12 versus 30 months of dual antiplatelet therapy in subjects undergoing percutaneous coronary intervention with either drug-eluting stent or bare metal stent placement for the treatment of coronary artery lesions. *Am Heart J* 2010;160:1035-1041.
10. Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:486-501.
11. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, et al. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose between 3 High Oral doses for Immediate Clopidogrel Effect) trial. *Circulation* 2005;112:2946-2950.
12. Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, et al. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:291-295.
13. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301: 937-944.
14. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989-997.
15. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary heart disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-1917.
16. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Circulation* 2010;122:2619-2633.
17. Simon T, Steg PG, Gilard M, et al. Clinical events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P450 2C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: results from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Registry. *Circulation* 2011;123:474-482.
18. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009;302:849-857.
19. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009;119:2553-2560.
20. Sibbing D, Stegherr J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009;30:916-922.
21. Hulot JS, Collet JP, Silvain J, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:134-143.
22. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1925-1934.
23. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006;108:2244-2247.
24. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007;5:2429-2436.
25. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354-362.
26. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363-375.
27. Reference deleted in proofs.
28. Reference deleted in proofs.
29. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373:309-317.
30. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:1821-1830.
31. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, et al. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009;103:806-811.
32. Bhatt DL, Simonsen KL, Emison ES, et al. *CHARISMA genomics substudy: evaluation of the CYP2C19 polymorphism in a prospective, randomized, placebo-controlled trial of chronic clopidogrel use for primary and secondary prevention*. Presented at the Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Conferences, San Francisco, CA, 2009.
33. Pare G, Mehta SR, Yusuf S, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med* 2010;363:1704-1714.
34. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010;121:512-518.
35. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010;376:1312-1319.
36. Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010;376:1320-1328.
37. Bouman HJ, Schömig E, van Werkum JW, et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Nat Med* 2011;17:110-116.
38. Sibbing D, Koch W, Massberg S, et al. No association of paraoxonase-1 Q192R genotypes with platelet response to clopidogrel and risk of stent thrombosis after coronary stenting. *Eur Heart J* 2011;32:1605-1613.
39. Plavix (clopidogrel bisulfate) tablets prescribing information, 2009. Accessed December 10, 2010 at http://products.sanofi-aventis.us/PLAVIX/PLAVIX.html.
40. Holmes DR Jr, Dehmer GJ, Kaul S. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning." A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *Circulation* 2010;56:321-341.
41. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1404-1411.
42. Bonello L, Camoin-Jau L, Armero S, et al. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009;103:5-10.
43. Gladding P, Webster M, Zeng I, et al. The pharmacogenetics and pharmacodynamics of clopidogrel response: an analysis from the PRINC (Plavix Response in Coronary Intervention) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:620-627.
44. Gladding P, White H, Voss J, et al. Pharmacogenetic testing for clopidogrel using the rapid INFINITI analyzer: a dose-escalation study. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:1095-1101.
45. Bonello L, Armero S, Ait Mokhtar O, et al. Clopidogrel loading dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients carrying the 2C19*2 loss of function polymorphism. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1630-1636.
46. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097-1105.

46a. Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL 3rd, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA* 2011;306(20):2221-2228.

47. Niitsu Y, Jakubowski JA, Sugidachi A, et al. Pharmacology of CS-747 (prasugrel, LY640315), a novel, potent antiplatelet agent with in vivo P2Y12 receptor antagonist activity. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:184-194.
48. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
49. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
50. Tantry US, Bliden KP, Wei C, et al. First analysis of the relation between CYP2C19 genotype and pharmacodynamics in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel: the ONSET/OFFSET and RESPOND genotype studies. *Cir Cardiovsasc Genet* 2010;3:556-566.
51. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;165:1095-1106.
52. Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, et al. A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. *PLoS Genet* 2009;5:e1000433.
53. Cooper GM, Johnson JA, Langaee TY, et al. A genome-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose. *Blood* 2008;112:1022-1027.
54. Caldwell MD, Awad T, Johnson JA, et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood* 2008;111:4106-4112.
55. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005;352:2285-2293.

55a. Pautas E, Moreau C, Gouin-Thibault I, et al. Genetic factors (VKORC1, CYP2C9, EPHX1, and CYP4F2) are predictor variables for warfarin response in very elderly, frail inpatients. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:57-64.

55b. Sagreiya H, Berube C, Wen A, et al. Extending and evaluating a warfarin dosing algorithm that includes CYP4F2 and pooled rare variants of CYP2C9. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20:407-413.

56. Limdi NA, Wadelius M, Cavallari L, et al. Warfarin pharmacogenetics: a single VKORC1 polymorphism is predictive of dose across 3 racial groups. *Blood* 2010;115:3827-3834.
57. D'Andrea G, D'Ambrosio R, Di Perna P, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005;105:645-649.
58. Wadelius M, Chen L, Eriksson N, et al. Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism. *Hum Genet* 2007;121:23-24.
59. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005;106:2329-2333.
60. Wang D, Chen H, Momary KM, et al. Regulatory polymorphism in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) affects gene expression and warfarin dose requirement. *Blood* 2008;112:1013-1021.
61. Geisen C, Watzka M, Sittinger K, et al. VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnical variability of oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2005;94:773-779.
62. Scott SA, Edelmann L, Kornreich R, et al. Warfarin pharmacogenetics: CYP2C9 and VKORC1 genotypes predict different sensitivity and resistance frequencies in the Ashkenazi and Sephardi Jewish populations. *Am J Hum Genet* 2008;82:495-500.
63. Loebstein R, Dvoskin I, Halkin H, et al. A coding VKORC1 Asp36Tyr polymorphism predisposes to warfarin resistance. *Blood* 2007;109:2477-2480.

64. Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGEnet systematic review and meta-analysis. *Genet Med* 2005;7:97-104.
65. Limdi NA, McGwin G, Goldstein JA, et al. Influence of CYP2C9 and VKORC11173C/T genotype on the risk of hemorrhagic complications in African-American and European-American patients on warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:312-321.
66. Li C, Schwarz UI, Ritchie MD, et al. Relative contribution of CYP2C9 and VKORC1 genotypes and early INR response to the prediction of warfarin sensitivity during initiation of therapy. *Blood* 2009;113:3925-3930.
67. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008;358:999-1008.
68. Wadelius M, Chen LY, Lindh JD, et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. *Blood* 2009;113:784-792.
69. McDonald MG, Rieder MJ, Nakano M, et al. CYP4F2 is a vitamin K1 oxidase: an explanation for altered warfarin dose in carriers of the V433M variant. *Mol Pharmacol* 2009;75:1337-1346.
70. Reference deleted in proofs.
71. Borgiani P, Ciccacci C, Forte V, et al. CYP4F2 genetic variant (rs2108622) significantly contributes to warfarin dosing variability in the Italian population. *Pharmacogenomics* 2009;10:261-266.
72. Reference deleted in proofs.
73. Zhang JE, Jorgensen AL, Alfirevic A, et al. Effects of CYP4F2 genetic polymorphisms and haplotypes on clinical outcomes in patients initiated on warfarin therapy. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19:781-789.
74. Gage BF, Eby C, Johnson JA, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:326-331.
75. Consortium, International Warfarin Pharmacogenetics. Improved warfarin dosing with a global pharmacogenetics algorithm. *N Engl J Med* 2009;360:753-764.
76. Caraco Y, Blotnick S, Muszkat M. CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:460-470.
77. Hillman MA, Wilke RA, Yale SH, et al. A prospective, randomized pilot trial of model-based warfarin dose initiation using CYP2C9 genotype and clinical data. *Clin Med Res* 2005;3:137-145.
78. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation* 2007;116:2563-2570.
79. McMillin GA, Melis R, Wilson A, et al. Gene-based warfarin dosing compared with standard of care practices in an orthopedic surgery population: a prospective, parallel cohort study. *Ther Drug Monit* 2010;32:338-345.
80. Lenzini PA, Grice GR, Milligan PE, et al. Laboratory and clinical outcomes of pharmacogenetic vs. clinical protocols for warfarin initiation in orthopedic patients. *J Thromb Haemost* 2008;6:1655-1662.
81. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2804-2812.
82. Eckman MH, Rosand J, Greenberg SM, et al. Cost-effectiveness of using pharmacogenetic information in warfarin dosing for patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009;150:73-83.
83. Patrick AR, Avorn J, Choudhry NK. Cost-effectiveness of genotype-guided warfarin dosing for patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:402-403.
84. Centers for Medicare and Medicaid Services. *Proposed decision memo for pharmacogenomic testing for warfarin response (CAG-00400 N)*, 2009.
85. Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. *Thromb Res* 2010;126:175-182.
86. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-956.
87. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-2185.
88. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-2775.
89. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-2786.
90. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:31-39.
91. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373:1673-1680.
92. Diamantopoulos A, Lees M, Wells PS, et al. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of postsurgical venous thromboembolism in Canada. *Thromb Haemost* 2010;104:760-770.
93. Stevenson M, Scope A, Holmes M, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism: a single technology appraisal. *Health Technol Assess* 2009;13:43-48.
94. Treasure T, Hill J. NICE guidance on reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital. *J R Soc Med* 2010;103:210-212.
95. Raskob G, Cohen AT, Eriksson BI, et al. Oral direct factor Xa inhibition with edoxaban for thromboprophylaxis after elective total hip replacement: a randomised double-blind dose-response study. *Thromb Haemost* 2010;104:642-649.
96. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010;375:807-815.
97. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009;361:594-604.
98. Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. for the EINSTEIN investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510.
99. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
100. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2011;154:1-11.
101. ROCKET AF Study. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010;159:340-347.
102. Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S, et al. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J* 2010;159:348-353.
103. COAG (Clarification of Optimal Anticoagulation through Genetics) Investigators. Statistical design of personalized medicine interventions: the Clarification of Optimal Anticoagulation through Genetics (COAG) trial. *Trials* 2010;11:108.
104. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;360:1851-1861.
105. Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: simvastatin (marketed as Zocor and generics), ezetimibe/simvastat (marketed as Vytorin), niacin extended-release/simvastatin (marketed as Simcor), used with amiodarone (Cordarone, Pacerone), 2008.
106. Barber MJ, Mangravite LM, Hyde CL, et al. Genome-wide association of lipid-lowering response to statins in combined study populations. *PloS One* 2010;5:e9763.
107. The SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. *N Engl J Med* 2008;359:789-799.
108. Ordovas JM, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, et al. Effect of apolipoprotein E and A-IV phenotypes on the low density lipoprotein response to HMG CoA reductase inhibitor therapy. *Atherosclerosis* 1995;113:157-166.
109. Mega JL, Morrow DA, Brown A, et al. Identification of genetic variants associated with response to statin therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:1310-1315.
110. Donnelly LA, Palmer CN, Whitley AL, et al. Apolipoprotein E genotypes are associated with lipid-lowering responses to statin treatment in diabetes: a Go-DARTS study. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:279-287.
111. Thompson JF, Hyde CL, Wood LS, et al. Comprehensive whole-genome and candidate gene analysis for response to statin therapy in the Treating to New Targets (TNT) cohort. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:173-181.
112. Thompson JF, Man M, Johnson KJ, et al. An association study of 43 SNPs in 16 candidate genes with atorvastatin response. *Pharmacogenomics* 2005;5:352-358.
113. Gerdes LU, Gerdes C, Kervinen K, et al. The apolipoprotein epsilon4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction: a substudy of the Scandinavian simvastatin survival study. *Circulation* 2000;101:1366-1371.
114. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264-1272.
115. Kathiresan S, Myocardial Infarction Genetics Consortium. A PCSK9 missense variant associated with a reduced risk of early-onset myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2299-2300.
116. Krauss RM, Mangravite LM, Smith JD, et al. Variation in the 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme A reductase gene is associated with racial differences in low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin treatment. *Circulation* 2008;117:1537-1544.
117. Chasman DI, Posada D, Subrahmanyan L, et al. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA* 2004;291:2821-2827.
118. Mangravite LM, Medina MW, Cui J, et al. Combined influence of LDLR and HMGCR sequence variation on lipid-lowering response to simvastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1485-1492.
119. Donnelly LA, Doney AS, Dannfald J, et al. A paucimorphic variant in the HMG-CoA reductase gene is associated with lipid-lowering response to statin treatment in diabetes: a GoDARTS study. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:1021-1026.
120. Medina MW, Gao F, Ruan W, et al. Alternative splicing of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase is associated with plasma low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin. *Circulation* 2008;118:355-362.
121. Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH, et al. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. The Regression Growth Evaluation Statin Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:86-93.
122. Carlquist JF, Muhlestein JB, Horne BD, et al. The cholesteryl ester transfer protein Taq1B gene polymorphism predicts clinical benefit of statin therapy in patients with significant coronary artery disease. *Am Heart J* 2003;146:1007-1014.
123. Mohrschladt MF, van der Sman-de Beer F, Hofman MK, et al. TaqIB polymorphism in CETP gene: the influence on incidence of cardiovascular disease in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Eur J Hum Genet* 2005;13:877-882.
124. Regieli JJ, Jukema JW, Grobbee DE, et al. CETP genotype predicts increased mortality in statin-treated men with proven cardiovascular disease: an adverse pharmacogenetic interaction. *Eur Heart J* 2008;29:2792-2799.
125. Boekholdt SM, Sacks FM, Jukema JW, et al. Cholesteryl ester transfer protein TaqIB variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment: individual patient meta-analysis of 13,677 subjects. *Circulation* 2005;111:278-287.
126. Iakoubova OA, Sabatine MS, Rowland CM, et al. Polymorphism in KIF6 gene and benefit from statins after acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:449-455.
127. Iakoubova OA, Tong CH, Rowland CM, et al. Association of the Trp719Arg polymorphism in kinesin-like protein 6 with myocardial infarction and coronary heart disease in two prospective trials: the CARE and WOSCOPS trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:435-443.
128. Shiffman D, Chasman DI, Zee RY, et al. A kinesin family member 6 variant is associated with coronary heart disease in the Women's Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:444-448.
129. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007;357:443-453.
130. McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N, et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science* 2007;316:488-491.
131. Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science* 2007;316:1491-1493.
132. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661-678.
133. Kathiresan S, Voight BF, Purcell S, et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. *Nat Genet* 2009;41:334-341.
134. Assimes TL, Hólm H, Kathiresan S, et al. Lack of association between the Trp719Arg polymorphism in kinesin-like protein-6 and coronary artery disease in 19 case-control studies. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1552-1563.
135. Ridker PM, Macfadyen JG, Glynn RJ, et al. Kinesin-like protein 6 (KIF6) polymorphism and the efficacy of rosuvastatin in primary prevention. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:312-317.



135a. Ference BA, Yoo W, Flack JM, et al. A common KIF6 polymorphism increases vulnerability to low-density lipoprotein cholesterol: two meta-analyses and a meta-regression analysis. *PloS One* 2011;6(12):e28834.

136. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97:52C-60C.

137. Food and Drug Administration. *FDA drug safety communication: new restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury*, 2011.

138. Voora D, Shah SH, Spasojevic I, et al. The SLCO1B1*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1609-1616.

139. The International HapMap Consortium. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* 2007;449:851-861.

140. Li Y, Sabatine MS, Tong CH, et al. Genetic variants in the KIF6 region and coronary event reduction from statin therapy. *Hum Genet* 2011;129:17-23.

141. Shiffman D, Sabatine MS, Louie JZ, et al. Effect of pravastatin therapy on coronary events in carriers of the KIF6 719Arg allele from the cholesterol and recurrent events trial. *Am J Cardiol* 2010;105:1300-1305.

142. Li Y, Iakoubova OA, Shiffman D, et al. KIF6 polymorphism as a predictor of risk of coronary events and of clinical event reduction by statin therapy. *Am J Cardiol* 2010;106:994-996.

143. Nishizato Y, Ieiri I, Suzuki H, et al. Polymorphisms of OATP-C (SLC21A6) and OAT3 (SLC22A8) genes: consequences for pravastatin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:553-565.

144. Takane H, Miyata M, Burioka N, et al. Pharmacogenetic determinants of variability in lipid-lowering response to pravastatin therapy. *J Hum Genet* 2006;51:822-826.

CAPÍTULO 5 Sistemas de asistencia sanitaria

Clyde W. Yancy, Christopher B. Granger y Graham Nichol

Un *sistema* es un conjunto de elementos interconectados organizados para lograr una función u objetivo.[1] Un *sistema asistencial* es un sistema interconectado de prestación de servicios, normalmente en una región geográficamente contigua, organizado para proporcionar la oportunidad de mejorar los procesos y resultados de la asistencia.[2] Un elemento fundamental de todo sistema asistencial eficaz es la capacidad continuada de medición de la calidad de la asistencia y de respuesta a la misma. En este capítulo se describen la teoría de sistemas, la experiencia con los sistemas asistenciales cardiovasculares, la teoría de mejora de la calidad, la experiencia con los programas de mejora de la calidad de la asistencia cardiovascular y las lecciones aprendidas de todos estos conocimientos sobre la forma de mejorar y optimizar aún más la asistencia cardiovascular.

Teoría de sistemas

La *teoría de sistemas* es el estudio interdisciplinar de los sistemas, con el objetivo de aclarar los principios que pueden aplicarse a cada uno de ellos. La base de la teoría de sistemas se atribuye a varios autores. El origen de la teoría de sistemas se sitúa en la revolución industrial, cuando se evaluaron las relaciones entre la estructura, la función y la producción de los procesos de fabricación y la ciencia, la lógica y el reduccionismo.[1] Para Albert Einstein, existen varias perspectivas, cada una con diversos niveles de comportamiento y conocimiento que están interconectadas para observar, comprender y cambiar los fenómenos.

El *pensamiento de sistemas* es el proceso de comprender cómo influyen los factores entre sí en el marco del conjunto. Por naturaleza, los ejemplos de los sistemas incluyen los ecosistemas, en los que varios elementos (como el aire, el agua, el movimiento, las plantas y los animales) trabajan juntos para garantizar que los organismos que habitan el sistema sobrevivan. Sin tal colaboración, perecerían. En el seno de las organizaciones, los sistemas están formados por personas, procesos y estructuras que trabajan juntos para crear una organización saludable o insalubre. Las estructuras pueden consistir en componentes físicos o dispositivos.

En cuanto a los sistemas asistenciales, la mejora de un proceso puede consistir en una mayor utilización de fármacos, dispositivos o procedimientos eficaces; en una menor utilización de intervenciones ineficaces; en la administración de las mismas intervenciones con menos recursos, o en una mejor cultura organizativa. Los sistemas asistenciales son distintos de los sistemas sanitarios y tienen como objetivo cubrir las necesidades de asistencia sanitaria de los pacientes que tienen uno o más trastornos clínicos específicos (p. ej., parada cardíaca extrahospitalaria [PCEH], infarto de miocardio con elevación del segmento ST [IMEST], insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o traumatismo). Según la Organización Mundial de la Salud, los sistemas sanitarios cubren las necesidades de asistencia sanitaria de la población objetivo al proporcionar: 1) un mecanismo de financiación; 2) el personal sanitario con la formación y el salario adecuados; 3) información fiable sobre la que basar las decisiones y políticas, y 4) instalaciones bien mantenidas y la logística necesaria para proporcionar medicamentos y tecnologías de calidad.

Por qué se necesitan sistemas asistenciales

Tanto en los procesos de los sistemas como en sus resultados se aprecian variaciones regionales significativas e importantes en diversas afecciones cardiovasculares, incluidos la parada cardíaca,[3] el IMEST[4-6] y la insuficiencia cardíaca.[7] Además, los pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) reciben la calidad de la asistencia recomendada solo el 68% de las ocasiones.[8] Esas diferencias en calidad de la asistencia recibida reflejan principalmente las disparidades en el acceso o en la utilización de la asistencia sanitaria de calidad en función de los datos demográficos o geográficos y no de las diferencias en la elección o el riesgo del paciente. Parte de esas diferencias se asocian a las características del hospital, por ejemplo, la ubicación,[9] la condición de hospital universitario[6,10] o la situación neta de seguridad.[11] No obstante, las variaciones en el resultado no tienden a asociarse a diferencias importantes en los protocolos o los procesos asistenciales, como la utilización de equipos de respuesta rápida, personal hospitalario, directrices clínicas y comprobaciones de la medicación.[12] Por el contrario, los hospitales situados en el escalón superior o inferior de las tasas de mortalidad estandarizadas en función del riesgo después de un infarto de miocardio (IM) difieren sustancialmente en cuanto a sus objetivos y valores organizativos, la implicación de personal sénior en la gestión, la presencia y la pericia de personal durante la asistencia de los pacientes que tienen la afección de interés, la comunicación y coordinación entre los grupos relevantes y la solución de problemas y el aprendizaje. En la asistencia sanitaria de EE. UU. la naturaleza fragmentada del sistema sanitario global a nivel nacional constituye un problema especialmente significativo. Superar esta fragmentación ha sido el objetivo de gran parte de la reforma de la asistencia sanitaria,[13] y es un elemento clave para justificar la implantación y el mantenimiento de los sistemas asistenciales.

Es interesante que la investigación que demuestra la eficacia de un tratamiento dado no da lugar directamente a su utilización en la práctica.[14] La *difusión* es la transferencia de resultados de investigación a los responsables de la toma de decisiones para modificar el comportamiento de los pacientes o del personal sanitario con el objetivo de mejorar la salud. La aplicación eficiente debe incluir la identificación de las barreras para la utilización de las evidencias, y una estrategia para superarlas activamente. Las intervenciones de difusión y puesta en marcha utilizadas hasta la fecha han tenido grados variables de éxito en diversas situaciones clínicas.[15-18]

Los pacientes que padecen un episodio cardiovascular agudo en el medio extrahospitalario son trasladados a varios centros para recibir tratamiento por el personal sanitario. Esos pacientes requieren intervenciones en las que cuenta el tiempo y que deben estar disponibles en todo momento para poder ser proporcionadas con rapidez a los pacientes candidatos. Son pocos los hospitales en los que se puede realizar la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria 24 h al día, 7 días a la semana en caso de IMEST o PCEH. Además, es frecuente que el personal sanitario hospitalario no atienda a menudo a pacientes que tienen un episodio cardiovascular agudo, como una PCEH, dadas las tasas bajas de aparición en áreas de densidad de población bajas. Además, la reanimación de campo inicial también es baja en esas

poblaciones, por lo que los sistemas asistenciales que deben abordar esos episodios rara vez están optimizados. La identificación de un paciente que ha tenido un episodio cardiovascular agudo fuera del hospital puede mejorar tanto los procesos como los resultados de la asistencia, al derivar adecuadamente al paciente a un centro capaz de proporcionar asistencia de calidad y notificar al mismo inmediatamente su llegada, para que pueda comenzar a prepararse para proporcionar la asistencia oportuna antes de la llegada del paciente.

En el campo de la medicina podemos encontrar varios ejemplos sobre correlaciones positivas entre la mayor experiencia del personal sanitario o el mayor volumen de procedimientos y los mejores resultados del paciente. Entre ellos, se incluye la asistencia de pacientes con afecciones que requieren una intervención dependiente del tiempo, como la parada cardíaca intra- y extrahospitalaria,[19] la PCEH sola[20] o una lesión traumática.[21] También se incluyen los pacientes hospitalizados con IMEST[22,23] y los que presentan un IMEST que se someten a una angioplastia primaria.[24] No obstante, la relación entre volumen y resultado es compleja. El volumen de procedimientos parece ser un marcador sustituto de varios factores del paciente, el médico y la asistencia sanitaria que afectan al resultado, pero su cuantificación individual es difícil. Trasladar a los pacientes desde centros que cuentan con instalaciones limitadas a otros que pueden proporcionar intervenciones en el momento oportuno puede tener un efecto ventajoso en los resultados al aumentar el volumen de pacientes tratados por los médicos y el centro receptor.

Experiencia hasta la fecha con los sistemas asistenciales cardiovasculares

Infarto de miocardio con elevación del segmento ST

La supervivencia después de un IM puede mejorar mediante tratamientos de reperfusión que abran la arteria coronaria ocluida relacionada con el infarto. Cuanto antes se logre la reperfusión, mayor será el beneficio en la supervivencia. Además, la reperfusión mediante ICP primaria es más eficaz que el tratamiento fibrinolítico para abrir las arterias coronarias ocluidas y mejorar la supervivencia, siempre que se haga en el momento oportuno y en centros con experiencia. En algunos países, se ha ahorrado tiempo al proporcionar el tratamiento fibrinolítico ya en la ambulancia, al menos en pacientes que llamaron a los servicios médicos de urgencia (SMU) solicitando asistencia. Además, el mero hecho de que el SMU obtenga el electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones en el entorno prehospitalario puede acelerar el diagnóstico y el tratamiento cuando el paciente llegue al hospital.[25] En muchos estudios aleatorizados realizados principalmente en Europa se ha demostrado que el resultado mejora en pacientes que acuden a un centro que no realiza ICP cuando necesitan una intervención coronaria si se traslada al paciente a un centro dotado para la ICP primaria, siempre que se haga de forma organizada y rápida.[26-31]

Aunque se calcula que solo 1.500 de los más de 5.000 hospitales de cuidados agudos en EE. UU. pueden realizar ICP primarias, la mayoría de la población vive a menos de 60 min de un hospital dotado para ICP[32] y muchos hospitales no dotados para ICP se encuentran a menos de 30 o 60 min de un centro de ICP. Entre el 30 y el 50% de los pacientes con IMEST llega a los hospitales a través del SMU y tradicionalmente los pacientes son llevados al hospital más cercano, con independencia de su capacidad de ICP. Por tanto, para optimizar el suministro de una asistencia eficiente es fundamental mantener la coordinación entre el flujo de los pacientes a través del SMU y los centros dotados y no dotados con ICP (fig. 5-1).

Esos avances, el tratamiento fibrinolítico precoz, la ICP primaria, el diagnóstico prehospitalario y el traslado interhospitalario para la ICP primaria, hicieron necesario crear sistemas asistenciales regionales para garantizar que todos los pacientes elegibles reciben la reperfusión en forma de ICP primaria, si puede hacerse en el momento oportuno y en un centro con experiencia. La posibilidad de desarrollar sistemas asistenciales que abordasen cada elemento del proceso asistencial con equipos multidisciplinarios se abordó en una conferencia organizada por la American Heart Association (AHA) y se transcribió en manuscritos que incluían el resumen ejecutivo.[33] El desarrollo de los sistemas regionales de asistencia coordinada entre el SMU y las redes de hospitales se ha convertido en una recomendación potente (de clase I) en las directrices actualizadas de 2009 del American College of Cardiology (ACC)/AHA para el IMEST.[34] Varias experiencias, que se resumen a continuación, ilustran las oportunidades de mejorar la asistencia del IMEST mediante sistemas de desarrollo y mejora (tabla 5-1).

DIAGNÓSTICO PREHOSPITALARIO, ACTIVACIÓN DEL LABORATORIO DE HEMODINÁMICA Y TRANSPORTE A CENTROS DOTADOS CON INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA PRIMARIA

La integración asistencial entre el SMU y el hospital permite «avanzar» en el tratamiento, de modo que el diagnóstico inicial y el comienzo del

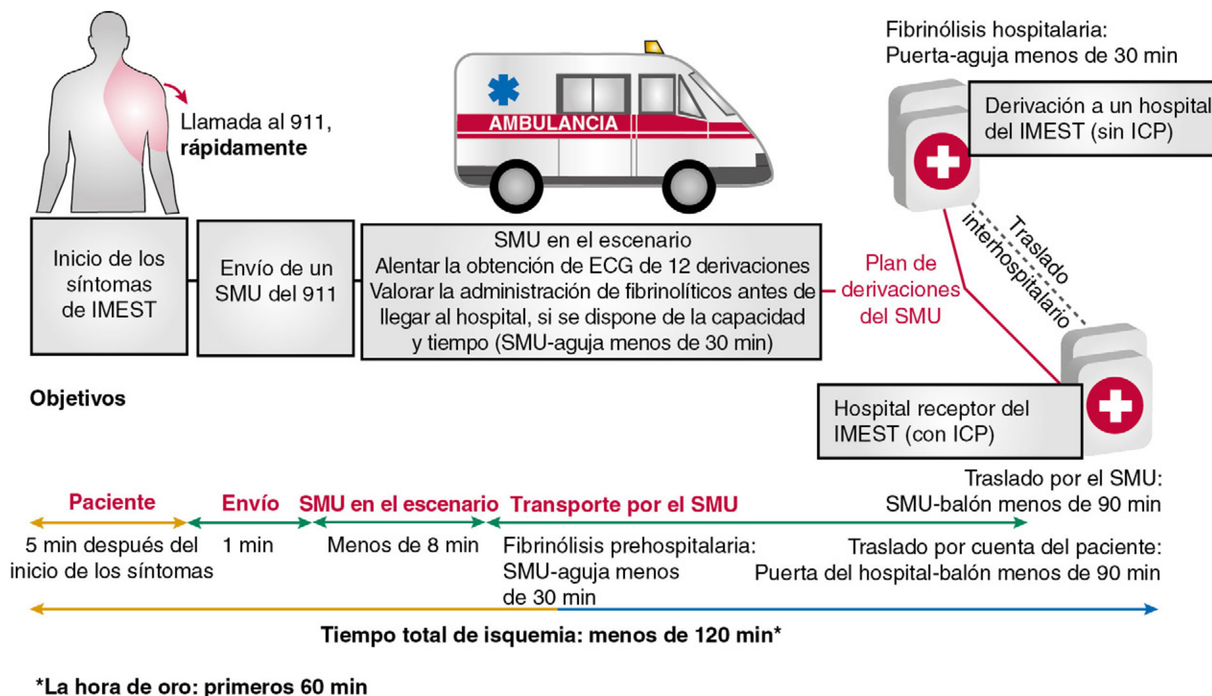


FIGURA 5-1 *ECG,* electrocardiograma; *ICP,* intervención coronaria percutánea; *IMEST,* infarto de miocardio con elevación del segmento ST; *SMU,* servicio médico de urgencia. *(Tomado de Antman EM, et al. 2007 focused update of the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction guidelines.* Circulation *2008;117:296-329.)*

TABLA 5-1 Programas seleccionados que desarrollan sistemas asistenciales para el IMEST

PROGRAMA (REFERENCIA)	TIPO	PARTICIPANTES	ELEMENTOS	LECCIONES
IMEST Receiving Center Networks[35]	Derivación desde el SMU a centros con ICP	10 regiones en EE. UU.	ECG prehospitalarios, diagnóstico prehospitalario, uso del diagnóstico prehospitalario para activar el laboratorio de hemodinámica y dirigir el traslado a un centro con ICP primaria	Vincular el diagnóstico y la derivación del SMU a centros con ICP permite obtener tiempos D2B y primer contacto con el médico-dispositivo excelentes
Primary PCI Network[36]	Derivación desde el SMU a centros con ICP	Instituto de Cardiología de la Universidad de Ottawa y SMU y hospitales circundantes	ECG prehospitalarios, diagnóstico prehospitalario, uso del diagnóstico prehospitalario para activar el laboratorio de hemodinámica y dirigir el traslado a un centro con ICP primaria	La derivación del SMU a un centro con ICP primaria acelera mucho la asistencia global respecto al traslado interhospitalario
Protocolo MHI Level 1[38]	Red regional de traslados	Instituto de Cardiología de Minneapolis y 30 centros sin ICP en un radio de 340 km	Centros sin ICP, sistemas de traslado en ambulancia y helicóptero, centro con ICP primaria	El traslado para ICP primaria puede hacerse en 90 a 100 min entre el primer contacto y el dispositivo en hospitales situados a menos de 10 km y en 120 min (con tratamiento inicial con la mitad de la dosis del tratamiento fibrinolítico) en los situados a 340 km, con resultados clínicos excelentes
Protocolo de la Mayo Clinic[37]	Red regional de traslados	Centro St. Mary con ICP primaria y 28 centros sin ICP hasta 240 km de distancia	Centros sin ICP, sistemas de traslado en ambulancia y helicóptero, centro con ICP primaria	El traslado entre el primer contacto y el dispositivo se logró en una mediana de 116 min, con utilización inicial del tratamiento fibrinolítico en pacientes con menos de 3 h desde el inicio de los síntomas, con resultados excelentes
Programa RACE[39]	Sistemas estatales de IMEST	Cinco regiones en Carolina del Norte, con SMU, 10 centros con ICP primaria y 55 centros sin ICP	SMU, centros sin ICP y centros con ICP primaria	Todos los tiempos (incluidos el tiempo puerta-aguja, D2B o traslado desde el primer contacto-dispositivo) mejoraron sustancialmente, con una mediana de 106 min para el tiempo primer contacto-dispositivo en los centros que reciben rutinariamente los traslados

D2B, puerta-balón; *ECG,* electrocardiograma; *ICP,* intervención coronaria percutánea; *IMEST,* infarto de miocardio con elevación del segmento ST; *MHI,* Minneapolis Heart Institute; *RACE,* Reperfusion of Acute Myocardial Infarction in North Carolina Emergency Departments; *SMU,* servicios médicos de urgencia.

proceso de reperfusión puedan tener lugar en el entorno prehospitalario por personal sanitario del SMU con la debida formación. Se ha publicado la experiencia en 10 regiones, incluido Los Ángeles, en las que se usó el diagnóstico prehospitalario mediante ECG para poner en marcha los laboratorios de hemodinámica.[35] El tiempo puerta-balón (D2B) fue de aproximadamente 60 min y el tiempo entre el primer contacto con el médico y el dispositivo fue menor de 90 min como media, un logro que demostraba que se puede conseguir un sistema integrado. Un programa parecido desarrollado en Ottawa, Canadá, ha demostrado reducciones impresionantes en el tiempo hasta la reperfusión mediante el diagnóstico prehospitalario y el traslado directo al centro de ICP.[36]

PROTOCOLOS PARA EL TRASLADO REGIONAL

Aunque los estudios controlados aleatorizados han demostrado que trasladar a los pacientes desde centros sin ICP a centros con ICP primaria en lugar de administrar el tratamiento fibrinolítico puede mejorar los resultados, ha sido difícil conseguir un tiempo desde la puerta del paciente hasta la implantación del dispositivo menor de 120 min, como se hacía en los estudios. Utilizando protocolos estandarizados con recogida de datos y envío de información, se logró el traslado eficiente para una ICP primaria en hospitales situados en un radio de 90 km en las regiones de Minneapolis y el condado de Olmsted, en Minnesota, con tiempos desde la puerta del paciente hasta la implantación del dispositivo de 90 a 100 min, con resultados clínicos excelentes.[37,38] En otras zonas se han implantado con éxito protocolos parecidos.

SISTEMAS ESTATALES PARA ASISTENCIA DEL INFARTO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

A través de un sistema que abarca a todos los estados, cada hospital (con y sin ICP) y cada sistema de SMU disponen de un protocolo estandarizado para la asistencia del IMEST que ha dado lugar a mejoras importantes asistenciales en el programa de reperfusión del infarto agudo de miocardio (IAM) en el servicio de urgencias de Carolina del Norte (conocido como RACE).[39] El Estado utilizó una única herramienta para la obtención de datos (registro ACTION: Get With The Guidelines) y protocolos comunes, lo que ha permitido a esas poblaciones recibir una asistencia de calidad estandarizada. El apoyo de las sociedades profesionales, incluida el ACC y el patronazgo de la AHA han sido herramientas potentes para coordinar la asistencia en comunidades que cuentan con más de un centro de ICP primaria, en las que la competencia ha sido una barrera a la colaboración. Casi el 90% de los pacientes que el SMU llevó a los centros de ICP se presentan con ECG obtenidos antes de llegar al hospital y es frecuente que el SMU lleve a los pacientes al centro de ICP más cercano y no al centro más cercano sin ICP. Tal como ya está sucediendo en muchos sistemas asistenciales de IMEST, se está incorporando en el sistema la coordinación de la asistencia de la parada cardíaca.

MISSION: LIFELINE, PROGRAMA DISEÑADO PARA MEJORAR LA ASISTENCIA DEL INFARTO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Mission: Lifeline es un programa de la AHA diseñado para mejorar los resultados del IMEST mediante la integración de los sistemas asistenciales regionales (v. www.heart.org/HEARTORG/HealthcareProfessional/Mission-Lifeline HomePage_UCM_305495_SubHomePage.jsp). Utilizando elementos procedentes de los proyectos de demostración comentados anteriormente, en este programa se han establecido los criterios basados en la evidencia de la mejor asistencia para orientar el desarrollo y mejorar los sistemas asistenciales del IMEST. Con casi 600 sistemas registrados en 2011 y más de la mitad de la población de EE. UU. cubierta por los sistemas Mission: Lifeline, este programa nacional se ha convertido en el modelo de desarrollo de los sistemas asistenciales regionales para el IMEST. Muchos hospitales han recibido ahora el reconocimiento de sus logros y se está implantando un plan de acreditación. Aún está pendiente de determinar el impacto que ha tenido la participación en Mission: Lifeline en los procesos asistenciales o en los resultados del paciente.

Insuficiencia cardíaca

El cumplimiento de los procesos asistenciales recomendados es bajo y variable entre los pacientes con insuficiencia cardíaca en el entorno

ambulatorio.[40] La hospitalización por insuficiencia cardíaca es frecuente, debilitante y costosa[41] y el reingreso después de la hospitalización por insuficiencia cardíaca también es frecuente. Hasta la fecha no hay datos publicados a favor o en contra de la eficacia de un sistema de prestación de servicios interconectado para la asistencia de pacientes con insuficiencia cardíaca en una región geográficamente contigua. Pero en muchos estudios aleatorizados y en otras experiencias observacionales se han evaluado estrategias interconectadas para reducir las tasas de ingreso inicial o de reingreso por insuficiencia cardíaca y reducir las tasas de mortalidad. Debido al carácter heterogéneo de esas intervenciones, no es factible combinar los resultados de los estudios o dilucidar cuál fue el componente eficaz de la intervención.[42] No obstante, en esos estudios se demostró que las intervenciones que utilizan el seguimiento por un equipo multidisciplinario especializado, en una consulta o fuera de la consulta, redujo las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, las hospitalizaciones por cualquier causa y la tasa de mortalidad. Las intervenciones utilizadas mejoraron las actividades de cuidados personales de los pacientes para reducir las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y las hospitalizaciones por cualquier causa, pero no la tasa de mortalidad. Las intervenciones que utilizaron el contacto telefónico automatizado solo, con el consejo de llamar a un médico de atención primaria en caso de un episodio de deterioro, no pudieron reducir las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, las hospitalizaciones por cualquier causa o la tasa de mortalidad.

Parada cardíaca

En febrero de 2011 eran pocas las regiones de EE. UU. en las que se habían implantado sistemas asistenciales de reanimación cardíaca para mejorar los resultados después de una PCEH (p. ej., Arizona, Maryland, partes de Minnesota, Nueva York, Ohio, Texas y Virginia). Y en aquellas en las que existen normalmente se han desarrollado con fines específicos y sin seguir criterios exhaustivos basados en la evidencia, los patrones habituales o un reembolso específico. Algunos centros han diseñado ellos mismos sus centros de reanimación de excelencia, que pueden formar parte o no de un sistema regional. Algunas regiones han intentado crear un sistema asistencial, transportando los pacientes reanimados sobre el terreno por una PCEH solo a hospitales capaces de inducir hipotermia,[43] pero otras regiones no han podido hacerlo.[44] El personal sanitario y los médicos del SMU han empezado recientemente a colaborar en Arizona, Minnesota, Carolina del Norte, Pennsylvania y Washington para mejorar los procesos y los resultados después de una PCEH, compartiendo conocimientos, herramientas y técnicas en el marco del Proyecto Heart Rescue. Algunos de esos sistemas de reanimación cardíaca están relacionados con los sistemas asistenciales del IMEST. Hasta la fecha, no hay datos publicados a favor o en contra de la eficacia de estas intervenciones programáticas en la estructura, el proceso o el resultado de la reanimación cardíaca, ya que aún no se han evaluado formalmente los sistemas asistenciales regionales en caso de PCEH. Por lo tanto, resumiremos los datos de eficacia de las intervenciones interconectadas entre la asistencia de campo y el hospital por una PCEH.

En varias ciudades se han implantado varios cambios interconectados para la asistencia por el SMU de los pacientes con PCEH y en su mayor parte han comunicado mejores resultados en comparación con los controles históricos.[45-47] Debido al carácter observacional de esos estudios, no es posible verificar qué componente de la intervención fue eficaz. Los componentes que pueden ser importantes son: 1) resaltar la importancia de mejorar las compresiones torácicas; 2) reducir las pausas para analizar el ritmo; 3) utilizar una secuencia de descargas aisladas y no secuenciales, o 4) utilizar dispositivos destinados a mejorar el retorno venoso.

Además, en varios grupos se han implantado varios cambios interconectados con la asistencia hospitalaria de los pacientes tras la reanimación de la PCEH[2] y en todos ellos se ha descrito la obtención de resultados mejorados en comparación con los controles históricos. En esta ocasión tampoco es posible verificar qué componente de la intervención fue el más eficaz, debido al carácter observacional de estos estudios. Los componentes que pueden haber sido importantes son: 1) la administración de la hipotermia terapéutica a pacientes comatosos seleccionados; 2) la angiografía coronaria cuando el índice de sospecha de un desencadenante isquémico agudo es alto; 3) estabilización hemodinámica precoz del paciente con posibilidad de tratar eficazmente si se repite la parada; 4) pronóstico fiable, y 5) evaluación electrofisiológica cardíaca y tratamiento antes del alta.

Si los pacientes reanimados de una parada cardíaca deben ser trasladados preferentemente a los hospitales receptores designados, un aspecto interesante es la relación entre los resultados y la distancia o duración del traslado. En muchos estudios observacionales realizados antes y después de que se utilizase la hipotermia, se demuestra que el tiempo de traslado al hospital no se asocia significativamente a la supervivencia al alta hospitalaria después de una PCEH,[48-50] si bien la interpretación de algunos de esos estudios puede estar limitada por su elevada tasa de datos omitidos respecto al tiempo de traslado o a la baja supervivencia general. En otro estudio observacional multicéntrico de pacientes con PCEH desarrollado en Norteamérica, la supervivencia al alta tendió a ser menor en los casos trasladados al hospital más cercano en comparación con los trasladados a hospitales más alejados[51], pero no se medían las intervenciones hospitalarias que recibían los pacientes, si bien es cierto que los hospitales más alejados podrían contar con instalaciones para ICP, laboratorios de electrofisiología, más camas, un volumen mayor de pacientes y la designación de centros docentes. En conjunto, estos estudios hacen pensar que es posible evitar el envío a un centro menos dotado después de restaurar la circulación del paciente. No hay estudios que definan la duración más segura del traslado, la utilización de distintos medios de transporte o la importancia del traslado secundario a un centro regional después de la asistencia inicial en un hospital local.

Teoría de la mejora de la calidad

Las intervenciones basadas en sistemas utilizan masivamente la información recabada entre el personal sanitario. La teoría de intercambiar información con los trabajadores para mejorar el proceso y los resultados se atribuye a W. E. Deming,[52] Joseph Juran[53] y Armand Feigenbum.[53] El principio básico es que las personas reflexionan sobre su rendimiento para favorecer los cambios en su propio comportamiento o en el sistema. Los pequeños cambios incrementales se aplican a través del proceso laboral.[54] De esta forma, se ha podido establecer una asociación dosis-respuesta muy intensa entre el cumplimiento de las directrices o las mediciones del rendimiento y los resultados.[55]

En el mundo empresarial y en el entorno sanitario se utilizan varios métodos para mejorar el rendimiento del personal, los procesos laborales y los resultados producidos,[56-58] entre los que se incluyen la gestión de calidad total, el rediseño de ingeniería, la redefinición del tamaño de la plantilla, restructuraciones, cambios culturales, gestión de la respuesta, de las pausas y de los descansos y otros métodos. Pero ninguno de ellos es sistemáticamente mejor que los demás, y cada uno de esos procesos de mejora atraviesa una serie de fases que normalmente requieren un tiempo para obtener el cambio previsto en el proceso y en los resultados. Si se saltan algunos pasos se crea la ilusión de velocidad, pero no se llega a un resultado satisfactorio. Los errores en cualquiera de las fases pueden reducir el impacto, el ímpetu y las mejoras que ha costado tanto conseguir. La medición de los procesos asistenciales es una condición necesaria, pero no suficiente, para alcanzar resultados mejores.

En el camino de la implantación de cambios para mejorar procesos y resultados en una organización nos encontraremos cuatro barreras clave.[59] La primera de ellas es que la organización no es consciente de la necesidad del cambio. En los SMU y hospitales que tratan pacientes que tienen episodios cardiovasculares agudos, esta necesidad de cambio está motivada por la enorme disparidad de resultados a nivel regional, intrahospitalario e interhospitalario. La segunda barrera es la limitación de recursos, que obligan a las organizaciones a modificar las asignaciones de recursos. La tercera es que los propios individuos no desean hacer cambios. Y la última barrera puede encontrarse en la política de cada centro.

Por otro lado, hay que considerar la forma de definir el momento clave para introducir el cambio.[59] Los primeros intentos de cambio deberían centrarse en las opiniones de los líderes locales, que ejercen una influencia desproporcionada en la organización. En los SMU, puede ser el director médico, el supervisor de los turnos o el responsable de la formación o de la garantía de calidad. Cuando esta persona se compromete para realizar cambios, se deberán resaltar sus logros ante los demás para animarles a realizar cambios también. En el caso improbable de que los participantes no se comprometan a introducir los cambios, se debe prestar atención para reasignar sus

tareas. Es poco probable que una conferencia sobre la necesidad del cambio tenga éxito, de manera que la organización debería buscar la manera de que se experimenten continuamente las situaciones que hacen necesario el cambio. En cuanto a las organizaciones responsables de asistir a pacientes con episodios cardiovasculares agudos, este proceso incluye el seguimiento de la supervivencia al alta y la obtención de mediciones funcionales antes o después del alta (p. ej., fracción de eyección en pacientes con IMEST, cuestionario Living with Heart Failure de Minnesota en pacientes con insuficiencia cardíaca o situación neurológica basada en la puntuación de Rankin modificada en pacientes reanimados de una parada cardíaca). Los recursos se pueden redistribuir desde actividades que suponen un gran esfuerzo y proporcionan un rendimiento bajo a otras en las que el esfuerzo es bajo y el rendimiento, elevado. Y en cuanto a las organizaciones que trabajan en la reanimación de estos pacientes, podrían incluir el cambio desde la formación y el equipamiento del personal sanitario de campo para obtener un acceso intravenoso a la formación del personal sanitario y del público en general para proporcionar las compresiones torácicas más eficaces. Respecto a los hospitales, se incluiría el cambio de la utilización rutinaria de catéteres en la arteria pulmonar por la mejora de la cultura de la organización o la formación del personal sanitario en la educación de los pacientes sobre la determinación diaria del peso y la visita a su médico de atención primaria ante un episodio de deterioro clínico. Cada organización tendrá actividades diferentes que habrá que redistribuir. Por último, la organización dedicada a la reanimación debería nombrar un mentor que sea muy respetado y conocedor de las personas que apoyan o que se resisten al cambio, para diseñar estrategias y construir las coaliciones necesarias para su obtención. Este mentor puede designar a un líder para el cambio en los niveles inferiores de la organización.

Es improbable que las mejoras del proceso se mantengan si no hay indicios de que los resultados también mejoran, lo que resulta ser especialmente cierto cuando hay implicados recursos económicos. La duración del período de medición variará en función de las variables del proceso. Un abordaje razonable consiste en la exploración periódica de los datos del proceso (p. ej., trimestralmente) y de los datos de resultados (p. ej., anualmente). Durante esos períodos de medición, el personal sanitario relevante deberá recibir oportunamente información tanto de las variables del proceso como de sus resultados. Si las variables del proceso no se afectasen por la intervención, se hará todo lo posible por determinar las causas y se identificarán e implantarán los métodos alternativos. Si la intervención tuvo éxito y se consiguen los objetivos de referencia, se abordará el siguiente eslabón más débil. Para identificar y abordar los enlaces débiles y los puntos de nivelación que se pueden modificar se utilizará un abordaje estructurado.[60] En conjunto, la aplicación de esas teorías y métodos puede lograr mejoras importantes y mantenidas en el proceso, en los resultados y en la calidad de la asistencia cardiovascular.

Experiencia hasta la fecha con la mejora de la calidad de la asistencia cardiovascular

Infarto de miocardio con elevación del segmento ST

De acuerdo con los datos obtenidos en un estudio observacional multicéntrico, menos de la mitad de los pacientes con IMEST recibe tratamiento con los tiempos de D2B recomendados en las directrices.[61] Así, se observa también una tasa elevada de incumplimiento en la prescripción de medicamentos recomendada en las directrices para los pacientes que acuden a recibir asistencia médica por un IM[62] y una tasa de incumplimiento también alta en la prescripción de medicamentos al alta en los pacientes con IM respecto a las recomendaciones de las directrices.[63]

Muchos grupos han implantado y evaluado estrategias para intentar mejorar la calidad de la asistencia de los pacientes con un IAM. El Cooperative Cardiovascular Project fue un estudio de revisión de datos y recogida de información por organizaciones de revisión por expertos de diseño antes/después, en el que se incluyeron todos los pacientes del Medicare atendidos con el diagnóstico principal de infarto agudo en varios estados por todo el país. Los indicadores de calidad se obtuvieron en las directrices actuales del ACC/AHA. Los datos se extrajeron de las historias clínicas y se difundieron entre los médicos, alentándolos a poner en marcha actividades de mejora de la calidad para el tratamiento del IM. La prescripción de ácido acetilsalicílico durante la hospitalización y la de β-bloqueantes al alta y la tasa de mortalidad a 30 días mejoraron significativamente.

La iniciativa Guidelines Applied in Practice (GAP) fue otro estudio antes/después con el que se pretendió mejorar el cumplimiento de los tratamientos basados en la evidencia para pacientes con IAM.[64] Se incluyó una muestra aleatorizada de pacientes procedentes o no procedentes del Medicare atendidos en 10 centros por un IM confirmado. La intervención incluía una presentación de partida, la creación de herramientas personalizadas orientadas a las directrices con la intención de facilitar el cumplimiento de los indicadores de calidad claves, el reclutamiento de los líderes de opinión locales, visitas médicas, visitas al centro y la medición y recogida de información de los datos. Se observó un incremento significativo del cumplimiento de la prescripción de ácido acetilsalicílico y β-bloqueantes al ingreso y del consejo de dejar de fumar. También se observaron mejoras no significativas pero favorables en el cumplimiento de otros objetivos del tratamiento. No se describió el efecto de la intervención en la mortalidad.

El estudio EFECTO fue un estudio aleatorizado de grupos de pacientes sobre la difusión pública de las tarjetas de información del rendimiento hospitalario[65] en el que participaron 86 hospitales con pacientes ingresados por infarto agudo o insuficiencia cardíaca. La intervención consistió en la recogida de información precoz (enero de 2004) o tardía (septiembre de 2005) de la tarjeta de información pública respecto al rendimiento basal (entre 1999 y 2001) de los procesos de los indicadores asistenciales. La difusión pública de los indicadores de calidad específicos de cada hospital no mejoró significativamente el proceso de los indicadores asistenciales o la mortalidad.

ALIANZA DOOR-TO-BALOON DEL AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

La alianza Door-to-Baloon fue una campaña nacional de calidad patrocinada por el ACC con el objetivo de aumentar la proporción de pacientes que recibieron ICP primaria por un IMEST en los 90 min siguientes a la presentación en el hospital.[66] En este programa se identificaron las características del hospital asociadas a tiempos D2B más rápidos e implicaba un programa exhaustivo para implantar cambios que afectaban al SMU, a la medicina de urgencia, al servicio de cardiología y a la administración del hospital. En marzo de 2008 el programa logró con éxito que más del 75% de los D2B se encontrasen dentro del margen de 90 min (en comparación con aproximadamente el 50% en 2005), si bien la reducción del tiempo D2B solo no es suficiente para reducir las tasas de mortalidad.[67]

INICIATIVA CRUSADE

La Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) representó una iniciativa conjunta multidisciplinaria para la mejora de la calidad que consistió en el registro, la evaluación del cumplimiento del tratamiento hospitalario inicial recomendado de pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación de ST, recogida de la información de los patrones de tratamiento que se da a los médicos en cada centro respecto a las normas nacionales y actividades educativas por el comité directivo CRUSADE.[68] El cumplimiento de las recomendaciones de las directrices prácticas mejoró con el desarrollo del programa[69] y su mejora se asoció a un descenso significativo de la mortalidad.[70]

PROGRAMA GET WITH THE GUIDELINES-CORONARY ARTERY DISEASE

El programa Get with the Guidelines-Coronary Artery Disease (GWTG-EAC) de la AHA fue una campaña nacional de calidad para mejorar el cumplimiento de las directrices en pacientes con EAC.[71] Este programa utilizaba una herramienta de tratamiento de los pacientes, educación e informes de calidad de los resultados obtenidos para mejorar el cumplimiento. Con el tiempo, el programa se ha ampliado para incluir módulos de parada cardíaca intrahospitalaria (GWTG-Resuscitation, conocido anteriormente como AHA National Registry for Cardiopulmonary Resuscitation), insuficiencia cardíaca (Target: Heart Failure), accidente cerebrovascular (Target: Stroke) y asistencia de pacientes ambulatorios (Guideline Advantage), componiendo un abordaje exhaustivo para mejorar la calidad de la asistencia de los pacientes con enfermedades cardiovasculares.

Se observó el aumento del cumplimiento de las directrices en los hospitales que participaron en la iniciativa GWTG-EAC en comparación con los que no lo hicieron, y también en los que tenían un volumen mayor de pacientes con IAM, situados geográficamente en el nordeste y calificados como hospitales docentes.[72] En cada hospital participante, el tiempo D2B se redujo con el transcurso del tiempo en los pacientes con IAM sometidos a ICP primaria.[73] Estas mediciones no se correlacionaron significativamente con los cambios en la medición principal del rendimiento de la CMS Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations o con la tasa de mortalidad intrahospitalaria, y los resultados demuestran que se necesitan abordajes holísticos para mejorar la calidad de la asistencia y que no basta con centrarse en una única medición del proceso.

RED ACUTE CORONARY TREATMENT AND INTERVENTION OUTCOMES

El programa GWTG-EAC de la American Heart Association permitió unificar la Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network para crear la red National Cardiovascular Data Registry ACTION-Get with the Guidelines (AR-G) en junio de 2008, tras reconocerse la necesidad de disponer de un registro nacional unificado que midiese y permitiese mejorar los procesos y resultados de los pacientes con IAM.[74] Este programa permanente incluye iniciativas para garantizar la calidad de los datos, aportar información trimestral del rendimiento, proporcionar herramientas para mejorar la calidad y facilitar reuniones periódicas del grupo de usuarios. El AR-G es el único registro nacional centrado en mediciones del proceso y de los resultados de los sistemas asistenciales en relación con el IMEST y, por lo tanto, constituye una de las bases clave del programa Mission: Lifeline. Efectivamente, sus datos permiten reconocer las iniciativas de mejora de la calidad y los logros de este programa, por ejemplo, lograr un tiempo entre el primer contacto con el médico y la implantación del dispositivo menor de 90 min al menos en el 75% de los casos, para lo que se requieren sistemas que integren la asistencia entre el SMU y los hospitales con ICP.

Insuficiencia cardíaca

Los hospitales que han recibido premios por la más alta calidad dentro del programa GWTG muestran resultados mejores, y los que han conseguido resultados mejores que la media nacional en la base de datos del CMS son mejores que los centros premiados por aplicar los mejores procesos asistenciales. Las iniciativas de mejora de la calidad de pacientes ambulatorios demuestran que el cumplimiento de las mediciones de calidad basadas en la evidencia puede mejorar mucho si se aplican intervenciones de mejora del proceso. Aunque es digno de elogio, el cumplimiento no es suficiente porque debe influir, además, positivamente en los resultados. Los datos demuestran a través de modelos teóricos que se puede salvar un número considerable de vidas a medio plazo en la indicación de la insuficiencia cardíaca, incluso aplicando cálculos conservadores. Por tanto, disponer de un buen proceso conduce a buenos resultados y tener buenos resultados indica que se tiene un buen proceso.

Parada cardíaca extrahospitalaria

Los médicos asociados al departamento de bomberos de Seattle fueron pioneros en solicitar una auditoría y aportar información para mejorar los resultados después de la reanimación de campo por parada cardíaca, ya en 1969.[75-81] Unos años más tarde, otros médicos implantaron procesos similares en el condado de King que rodea Seattle. En febrero de 2011 algunas agencias de SMU proporcionan este tipo de información a su personal sanitario. A medida que se van acumulando evidencias sobre la eficacia de la asistencia, los interesados deciden qué prácticas se definen como asistencia necesaria.[82] A continuación, se realiza una auditoría de la asistencia para garantizar el cumplimiento de esas mediciones de rendimiento y se devuelve la información al personal sanitario periódicamente. Tanto si se debe a esta mejora continuada de las iniciativas de calidad o a otros factores, como la cantidad de formación o la experiencia del personal sanitario de los SMU, en Seattle y el condado de King circundante se describen actualmente tasas mayores de supervivencia en comparación con la mayoría de las ciudades después de una PCEH tratada por el SMU o en subgrupos con pronóstico favorable, como los casos de fibrilación ventricular presenciados por testigos.[3] Además, estas diferencias en la supervivencia no se explican por las diferencias en las características de los pacientes[83] o los procesos asistenciales de los SMU.[84]

La sinergia de la mejora de la calidad en las urgencias cardiovasculares, que afectan al IMEST, a la PCEH y al accidente cerebrovascular, son apreciables a simple vista. Están en marcha iniciativas que permiten coordinar las características de los sistemas que atienden las diferentes urgencias, incluidos los de la AHA, y comprenden la recogida y difusión de los datos, la integración de los SMU y las redes de urgencias en los hospitales, la implicación de los equipos en la mejora de la calidad en las urgencias cardiovasculares y la posibilidad de reconocer y acreditar la excelencia de los hospitales en el desarrollo de sistemas.

Lecciones aprendidas

Se aprecian grandes variaciones regionales en los procesos asistenciales, el cumplimiento con las recomendaciones de las directrices y los resultados de los pacientes. Los sistemas asistenciales y los programas de mejora de la calidad tienen como objetivo mejorar tanto los procesos asistenciales como los resultados de los pacientes. Los dos elementos clave son la *auditoría* de los procesos asistenciales y la *difusión de la información* al personal sanitario.

Hasta la fecha, las iniciativas de mayor éxito se han basado en programas de base regional, con líderes entusiastas que han convencido a los hospitales para que inviertan en la infraestructura necesaria para el desarrollo de los sistemas. La ampliación de esas iniciativas regionales para convertirse en patrones nacionales es un reto importante, en parte debido a la limitación de recursos en muchos de los hospitales que participan en los sistemas asistenciales o en la mejora de los programas de calidad. Han surgido algunos registros, reconociéndose que la disposición o la capacidad de los hospitales para soportar una entrada de datos duplicada son limitadas. Los expertos han recomendado que los participantes reciban un reembolso que financie las actividades de mejora de la calidad.[3] Por tanto, la tentación de recopilar toda la información posible frente a un conjunto finito de variables esenciales es otra barrera para la participación general. Al reconocer estas limitaciones, algunos programas de mejora de la calidad han puesto a disposición opciones de entrada de solo algunos datos, intentando aumentar la participación.

Un problema más es que la distinción entre mejora de la calidad e investigación a veces no está tan clara.[85] En EE. UU. los expertos han recomendado aclarar la normativa relativa a la investigación y al consentimiento de los pacientes, con el objetivo de facilitar las iniciativas permanentes de recogida e integración de los datos para mejorar la asistencia.[86] Un abordaje frecuente, aunque no universal, consiste en considerar la obtención local de datos como una actividad de mejora de la calidad y anonimizar esos datos antes de que se integren en un proceso centralizado. Otro procedimiento consiste en recopilar una base de datos finita, dispensando la obtención del consentimiento por escrito al amparo de los criterios de riesgos mínimos.[87]

Un último problema es que no basta con saber qué es necesario cambiar: es necesario implantar el cambio. Y para implantarlo con éxito, se necesita un abordaje estandarizado y sistemático. Los médicos que valoren su independencia en la toma de decisiones deben darse cuenta de que es, precisamente, ese modo de pensar el que ha dado lugar a la elevada variabilidad en los resultados y de que se ha demostrado que adoptar las mejores prácticas es un procedimiento seguro y eficaz que mejora la eficiencia del médico, optimiza los resultados del paciente y resguarda más recursos en el sistema para apoyar la asistencia en todos los niveles. Por lo que respecta a los sistemas asistenciales de implantación general, ha llegado el momento de aplicar programas de mejora de la calidad que mejoren los procesos y los resultados de los pacientes con enfermedad cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meadows DH. *Thinking in systems: a primer*, White River Junction, VT, 2008, Chelsea Green Publishing.
2. Nichol G, Aufderheide TP, Eigel B, et al. Regional systems of care for out-of-hospital cardiac arrest: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121(5):709-729.
3. Nichol G, Thomas E, Callaway CW, et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA* 2008;300(12):1423-1431.
4. Krumholz HM, Chen J, Rathore SS, et al. Regional variation in the treatment and outcomes of myocardial infarction: investigating New England's advantage. *Am Heart J* 2003;146(2):242-249.
5. Normand ST, Glickman ME, Sharma RG, McNeil BJ. Using admission characteristics to predict short-term mortality from myocardial infarction in elderly patients: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA* 1996;275(17):1322-1328.

6. Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM, et al. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2(5):407-413.
7. Zhang W, Watanabe-Galloway S. Ten-year secular trends for congestive heart failure hospitalizations: an analysis of regional differences in the United States. *Congest Heart Fail* 2008;14(5):266-271.
8. Asch SM, Kerr EA, Keesey J, et al. Who is at greatest risk for receiving poor quality health care? *N Engl J Med* 2006;354:1147-1156.
9. Baldwin LM, MacLehose RF, Hart LG, et al. Quality of care for acute myocardial infarction in rural and urban US hospitals. *J Rural Health* 2004;20(2):99-108.
10. Allison JJ, Kiefe CI, Weissman NW, et al. Relationship of hospital teaching status with quality of care and mortality for Medicare patients with acute MI. *JAMA* 2000;284(10):1256-1262.
11. Ross JS, Cha SS, Epstein AJ, et al. Quality of care for acute myocardial infarction at urban safety-net hospitals. *Health Aff (Millwood)* 2007;26(1):238-248.
12. Curry LA, Spatz E, Cherlin E, et al. What distinguishes top-performing hospitals in acute myocardial infarction mortality rates? A qualitative study. *Ann Intern Med* 2011;154(6):384-390.
13. Berwick DM. Launching accountable care organizations—the proposed rule for the Medicare Shared Savings Program. *N Engl J Med* 2011;364(16):e32.
14. Siegel D. The gap between knowledge and practice in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Prev Cardiol* 2000;3(4):167-171.
15. Continuing education meetings and workshops: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD003030.
16. Zwarenstein M, Goldman J, Reeves S. Interprofessional collaboration: effects of practice-based interventions on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD000072.
17. Tailored interventions to overcome identified barriers to change: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(3):CD005470.
18. Doumit G, Gattellari M, Grimshaw J. Local opinion leaders: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD000125.
19. Carr BG, Kahn JM, Merchant RM, et al. Inter-hospital variability in post-cardiac arrest mortality. *Resuscitation* 2009;80(1):30-34.
20. Callaway CW, Schmicker R, Kampmeyer M, et al. Receiving hospital characteristics associated with survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81(5):524-529.
21. Nathens AB, Jurkovich GJ, Maier RV, et al. Relationship between trauma center volume and outcomes. *JAMA* 2001;285(9):1164-1171.
22. Ross JS, Normand SL, Wang Y, et al. Hospital volume and 30-day mortality for three common medical conditions. *N Engl J Med* 2010;362(12):1110-1118.
23. Thiemann DR, Coresh J, Oetgen WJ, Powe NR. The association between hospital volume and survival after acute myocardial infarction in elderly patients. *N Engl J Med* 1999;340(21):1640-1648.
24. Canto JG, Every NR, Magid DJ, et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(21):1573-1580.
25. Ting HH, Krumholz HM, Bradley EH, et al. Implementation and integration of prehospital ECGs into systems of care for acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research, Emergency Cardiovascular Care Committee, Council on Cardiovascular Nursing, and Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2008;118(10):1066-1079.
26. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, van Berg EJ, et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart* 1999;82(4):426-431.
27. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, et al. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000;21(10):823-831.
28. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360(9336):825-829.
29. Grines CL, Westerhausen DR Jr, Grines LL, et al. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(11):1713-1719.
30. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24(1):94-104.
31. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349(8):733-742.
32. Nallamothu BK, Bates ER, Wang Y, et al. Driving times and distances to hospitals with percutaneous coronary intervention in the United States: implications for prehospital triage of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2006;113(9):1189-1195.
33. Jacobs AK, Antman EM, Faxon DP, et al. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: executive summary. *Circulation* 2007;116(2):217-230.
34. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009;120(22):2271-2306.
35. Rokos IC, French WJ, Koenig WJ, et al. Integration of pre-hospital electrocardiograms and ST-elevation myocardial infarction receiving center (SRC) networks: impact on door-to-balloon times across 10 independent regions. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(4):339-346.
36. Le May MR, So DY, Dionne R, et al. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358(3):231-240.
37. Ting HH, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Regional systems of care to optimize timeliness of reperfusion therapy for ST-elevation myocardial infarction: the Mayo Clinic STEMI Protocol. *Circulation* 2007;116(7):729-736.
38. Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, et al. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;116(7):721-728.
39. Jollis JG, Roettig ML, Aluko AO, et al. Implementation of a statewide system for coronary reperfusion for ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2007;298(20):2371-2380.
40. Chan PS, Oetgen WJ, Buchanan D, et al. Cardiac performance measure compliance in outpatients: the American College of Cardiology and National Cardiovascular Data Registry's PINNACLE (Practice Innovation And Clinical Excellence) program. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(1):8-14.
41. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(4):e18-e209.
42. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(4):810-819.
43. Hartocollis A. City pushes cooling therapy for cardiac arrest. *New York Times,* December 4, 2008.
44. Spector H. MetroHealth, Cleveland EMS don't back regional approach for cardiac arrest therapy. MetroHealth, EMS: not enough evidence to alter treatment. *Plain Dealer* March 23, 2009.
45. Rea TD, Helbock M, Perry S, et al. Increasing use of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital ventricular fibrillation arrest: survival implications of guideline changes. *Circulation* 2006;114(25):2760-2765.
46. Hinchey PR, Myers JB, Lewis R, et al. Improved out-of-hospital cardiac arrest survival after the sequential implementation of 2005 AHA guidelines for compressions, ventilations, and induced hypothermia: the Wake County experience. *Ann Emerg Med* 2010;56(4):348-357.
47. Lick CJ, Aufderheide TP, Niskanen RA, et al. Take Heart America: a comprehensive, community-wide, systems-based approach to the treatment of cardiac arrest. *Crit Care Med* 2011;39(1):26-33.
48. Davis DP, Fisher R, Aguilar S, et al. The feasibility of a regional cardiac arrest receiving system. *Resuscitation* 2007;74(1):44-51.
49. Spaite DW, Bobrow BJ, Vadeboncoeur TF, et al. The impact of prehospital transport interval on survival in out-of-hospital cardiac arrest: implications for regionalization of post-resuscitation care. *Resuscitation* 2008;79(1):61-66.
50. Spaite DW, Stiell IG, Bobrow BJ, et al. Effect of transport interval on out-of-hospital cardiac arrest survival in the OPALS study: implications for triaging patients to specialized cardiac arrest centers. *Ann Emerg Med* 2009;54(2):248-255.
51. Cudnik MT, Schmicker RH, Vaillancourt C, et al. A geospatial assessment of transport distance and survival to discharge in out of hospital cardiac arrest patients: implications for resuscitation centers. *Resuscitation* 2010;81(5):518-523.
52. Deming WE. *Elementary principles of the statistical control of quality*, Tokyo, 1950, Nippon Kagaku.
53. Juran J. *Quality control handbook*, New York, 1951, McGraw-Hill.
54. Berwick DM. Continuous improvement as an ideal in health care. *N Engl J Med* 1989;320:53-56.
55. Mehta RH, Peterson ED, Califf RM. Performance measures have a major effect on cardiovascular outcomes: a review. *Am J Med* 2007;120(5):398-402.
56. Kotter JP. *Leading change*, Boston, 1996, Harvard Business School Press.
57. Christensen J, Grossman JH, Hwang J. *The innovator's prescription: a disruptive solution for health care*, New York, 2009, McGraw-Hill.
58. Shook J. *Managing to learn: using the A3 management process*, Cambridge, MA, 2008, Lean Enterprise Institute.
59. Kim W, Mauborgne R. *Blue ocean strategy: how to create uncontested market space and make the competition irrelevant*, Boston, 2005, Harvard Business School Press.
60. Meadows DH. *Leverage points: places to intervene in a system*, Hartland, VT, 1999, Sustainability Institute.
61. Bradley EH, Curry LA, Webster TR, et al. Achieving rapid door-to-balloon times: how top hospitals improve complex clinical systems. *Circulation* 2006;113(8):1079-1085.
62. McGlynn EA, Asch SM, Adams J, et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med* 2003;348(26):2635-2645.
63. Lappe JM, Muhlestein JB, Lappe DL, et al. Improvements in 1-year cardiovascular clinical outcomes associated with a hospital-based discharge medication program. *Ann Intern Med* 2004;141(6):446-453.
64. Mehta RH, Montoye CK, Gallogly M, et al. Improving quality of care for acute myocardial infarction: the Guidelines Applied in Practice (GAP) initiative. *JAMA* 2002;287(10):1269-1276.
65. Tu JV, Donovan LR, Lee DS, et al. Effectiveness of public report cards for improving the quality of cardiac care: the EFFECT study: a randomized trial. *JAMA* 2009;302(21):2330-2337.
66. Bradley EH, Nallamothu BK, Herrin J, et al. National efforts to improve door-to-balloon time results from the Door-to-Balloon Alliance. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(25):2423-2429.
67. Flynn A, Moscucci M, Share D, et al. Trends in door-to-balloon time and mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med* 2010;170(20):1842-1849.
68. Roe MT, Ohman EM, Pollack CV Jr, et al. *Changing the model of care for patients with acute coronary syndromes. Am Heart J* 2003;146(4):605-612.
69. Mehta RH, Roe MT, Chen AY, et al. Recent trends in the care of patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE initiative. *Arch Intern Med* 2006;166(18):2027-2034.
70. Mehta RH, Chen AY, Ohman EM, et al. Influence of transfer-in rates on quality of care and outcomes at receiving hospitals in patients with non–ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2010;160(3):405-411.
71. LaBresh KA, Fonarow GC, Smith SC Jr, et al. Improved treatment of hospitalized coronary artery disease patients with the Get With The Guidelines program. *Crit Path Cardiol* 2007;6(3):98-105.
72. Lewis WR, Peterson ED, Cannon CP, et al. An organized approach to improvement in guideline adherence for acute myocardial infarction: results with the Get With The Guidelines quality improvement program. *Arch Intern Med* 2008;168(16):1813-1819.
73. Wang TY, Fonarow GC, Hernandez AF, et al. The dissociation between door-to-balloon time improvement and improvements in other acute myocardial infarction care processes and patient outcomes. *Arch Intern Med* 2009;169(15):1411-1419.
74. Peterson ED, Roe MT, Rumsfeld JS, et al. A call to ACTION (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network): a national effort to promote timely clinical feedback and support continuous quality improvement for acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2(5):491-499.
75. Schaffer WA, Cobb LA. Recurrent ventricular fibrillation and modes of death in survivors of out-of-hospital ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1975;293(6):259-262.
76. Cobb LA, Baum RS, Alvarez H 3rd, Schaffer WA. Resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation: 4 years follow-up. *Circulation* 1975;52(6 Suppl):III223-III235.
77. Baum RS, Alvarez H 3rd, Cobb LA. Survival after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation. *Circulation* 1974;50(6):1231-1235.
78. Cobb LA, Alvarez H 3rd, Copass MK. A rapid response system for out-of-hospital cardiac emergencies. *Med Clin North Am* 1976;60(2):283-293.
79. Cobb LA, Weaver WD, Hallstrom AP, Copass MK. Cardiac resuscitation in the community: the Seattle experience. *Cardiologia* 1990;35(1 Suppl):85-90.

80. Cobb LA, Weaver WD, Fahrenbruch CE, et al. Community-based interventions for sudden cardiac death: impact, limitations, and changes. *Circulation* 1992;85(1 Suppl):198-202.
81. Cobb LA. Data collection and retrieval to document the outcomes of cardiopulmonary resuscitation. *New Horiz* 1997;5(2):164-166.
82. Committee on Quality of Health Care in America. *Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century*, Washington, DC, 2001, Institute of Medicine.
83. Rea TD, Cook AJ, Stiell IG, et al. Predicting survival after out-of-hospital cardiac arrest: role of the Utstein data elements. *Ann Emerg Med* 2010;55(3):249-257.
84. Zive D, Koprowicz K, Schmidt T, et al. Variation in out-of-hospital cardiac arrest resuscitation and transport practices in the Resuscitation Outcomes Consortium: ROC Epistry–Cardiac Arrest. *Resuscitation* 2011;82(3):277-284.
85. Casarett D, Karlawish JH, Sugarman J. Determining when quality improvement initiatives should be considered research: proposed criteria and potential implications. *JAMA* 2000;283(17):2275-2280.
86. Bufalino VJ, Masoudi FA, Stranne SK, et al. The American Heart Association's recommendations for expanding the applications of existing and future clinical registries: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(19):2167-2179.
87. Morrison LJ, Nichol G, Rea TD, et al. Rationale, development and implementation of the Resuscitation Outcomes Consortium Epistry-Cardiac Arrest. *Resuscitation* 2008;78(2):161-169.

CAPÍTULO 6 Tratamiento cardiovascular global

Thomas A. Gaziano y Neha J. Pagidipati

Introducción a los retos globales que plantea el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares

La enfermedad cardiovascular (ECV) se ha convertido en la principal causa aislada de muerte en todo el mundo. En 2004 causó aproximadamente 17 millones de muertes y 151 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), cifras que representan aproximadamente el 30% de todas las muertes y el 14% de todos los AVAD perdidos en ese año.[1] En este capítulo se revisa el patrón variable y la carga que supone la ECV, las tendencias actuales del tratamiento a nivel individual, los diversos retos que plantea la implantación de los medicamentos necesarios en países de nivel socioeconómico bajo y las estrategias poblacionales o de salud pública destinadas al abordaje de los factores de riesgo mayores de ECV. En cada una de las secciones relevantes se revisa la rentabilidad de varias intervenciones que pretenden reducir la carga de estas enfermedades.

Carga de las enfermedades cardiovasculares

La exploración de las variaciones regionales es útil para entender las tendencias globales en la carga de enfermedad, en particular respecto a la ECV. Aunque las tasas ajustadas por edad descienden en los países de renta alta, las tasas de ECV se aceleran en todo el mundo porque los países de renta media y baja están entrando en las fases segunda y tercera del cambio epidemiológico, marcadas por el aumento de las tasas de ECV. Como el 85% de la población mundial vive en países de nivel socioeconómico medio y bajo, las tasas en esos países son las que deciden las tasas mundiales de ECV, que es la principal causa de muerte en todas las regiones en desarrollo con la excepción del África subsahariana. Sin embargo, se aprecian diferencias ingentes en la carga de ECV (fig. 6-1): las tasas de muerte por ECV ascienden hasta el 60% en la Europa oriental y a tan solo el 10% en el África subsahariana respecto al 38% en los países de renta alta.

Según las predicciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2030 el 33% de todas las muertes en el mundo se deberán a la ECV, lo que representa aproximadamente 24,2 millones.[2] La ECV tiende a golpear a edades más tempranas en los países en desarrollo: casi el 80% de las muertes en países de renta alta se producen en personas mayores de 60 años en comparación con el 42% en los de nivel de renta medio o bajo.[1] Además, las tasas de letalidad tienden a ser más altas en los países de renta más baja.[4]

Por último, el impacto económico de la ECV es enorme. Más o menos en una década países como China, India y Rusia podrían perder entre 200.000 y 550.000 millones de dólares de su renta nacional como consecuencia de la enfermedad cardíaca, el accidente cerebrovascular y la diabetes.[5] Recientemente, se han evaluado los costes atribuibles a niveles no óptimos de presión arterial como causa de accidentes cerebrovasculares e infarto de miocardio (IM) en todas las regiones del mundo. Se calcularon unos costes de la asistencia sanitaria debidos a la presión arterial elevada en todo el mundo de 370.000 millones de dólares en 2001.[6] Esta cantidad representó aproximadamente el 10% de todo el gasto por asistencia sanitaria de ese año.

En los países en desarrollo, la proporción de carga que representa la ECV es mucho mayor entre los adultos en edad laboral. Según las proyecciones actuales, en los países en desarrollo como Sudáfrica la ECV atacará al 40% de los adultos entre 35 y 64 años en comparación con el 10% en EE. UU.,[7] e India y China tendrán unas tasas de muerte dos o tres veces mayores que las de los países más desarrollados en ese mismo grupo de edad. Dado el gran tamaño de las poblaciones de estas dos economías en crecimiento, esta tendencia podría tener importantes efectos económicos, ya que los trabajadores responsables de su florecimiento sucumbirán a la ECV.

Hay tres tipos de intervenciones complementarias desarrolladas cronológicamente que pueden usarse para abordar la carga mundial de la ECV, tal como se han utilizado para abordar la ECV en los países industrializados. Una estrategia, conocida como *prevención secundaria,* se dirige a los pacientes que tienen ECV aguda o diagnosticada. La *prevención primaria* implica la evaluación del riesgo para dirigirse a personas de riesgo alto como consecuencia de varios factores de riesgo para plantear la intervención antes de su primer episodio de ECV. La tercera estrategia, conocida como *prevención primordial,* utiliza la educación en masa o una política de intervenciones dirigidas a toda la población para reducir el nivel de riesgo global. En las secciones siguientes se abordan esas tres estrategias en el contexto de las iniciativas dirigidas a reducir las ECV en el mundo.

Tendencias y retos actuales

Tratamiento agudo y prevención secundaria

SÍNDROME CORONARIO AGUDO

La utilización del tratamiento fibrinolítico para el síndrome coronario agudo (SCA) es distinta en cada región. Aunque este tratamiento se utiliza con mayor frecuencia en países con un producto interior bruto (PIB) bajo, el tiempo hasta el inicio de la fibrinólisis es mayor que en sus homólogos de PIB alto (4,3 frente a 2,8 h).[8] En el registro Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), en el que participaron 14 países del norte y sur de América y de Europa, Australia y Nueva Zelanda, la estreptocinasa fue el tratamiento lítico más utilizado en pacientes con IM con elevación del segmento ST (IMEST), seguido por el activador del plasminógeno tisular y el activador del plasminógeno recombinante.[9] La estreptocinasa es más utilizada en los países en desarrollo porque su coste es la décima parte del coste del activador del plasminógeno tisular.[10]

La fibrinólisis con estreptocinasa es rentable en países en desarrollo según los estándares de la OMS.[11] Los investigadores determinaron que el incremento de los costes por AVAD evitado fue de 634 a 734 dólares para el ácido acetilsalicílico, atenolol y estreptocinasa y algo menor de 16.000 dólares para ácido acetilsalicílico, atenolol y activador del plasminógeno tisular. El análisis secundario demostró, además, que la administración de la estreptocinasa antes de 6 h después del inicio del IM reduce el incremento de los costes por AVAD a menos de 440 dólares en comparación con más de 1.300 dólares si se administra después de 6 h.

En 2002, la mayoría de los pacientes con SCA de varias regiones del mundo no se sometió a ningún tipo de técnica de revascularización. Las tasas de intervención coronaria percutánea (ICP) fueron mayores en EE. UU. y particularmente bajas en Europa oriental.[12,13] Como cabe esperar, el uso de ICP se asoció significativamente al PIB y solo el 1,3% de los pacientes con IMEST en países con PIB bajo recibió una ICP en comparación con el 22,7% de los IMEST en países de PIB alto (fig. 6-2).[8]

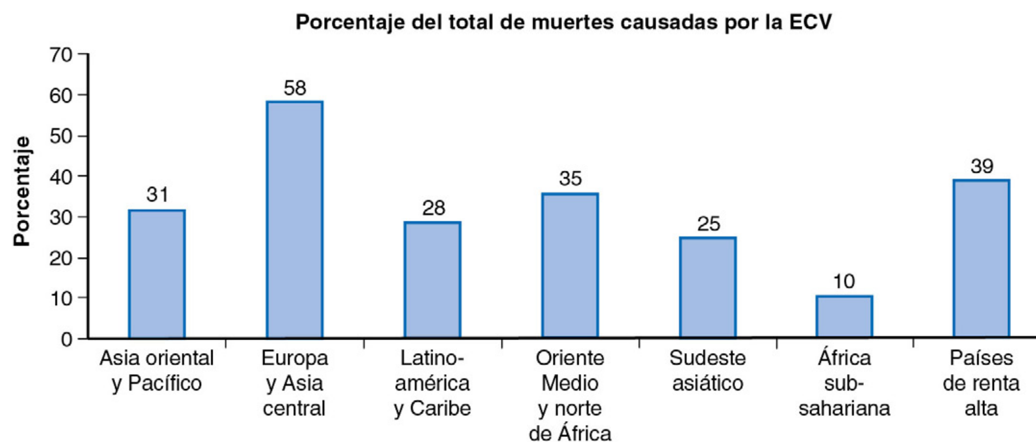


FIGURA 6-1 Porcentaje del total de muertes causadas por las enfermedades cardiovasculares *(ECV)* según la región del Banco Mundial. *(Datos tomados de Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al (eds).* Global burden of disease and risk factors. *New York, 2006, Oxford University Press.)*

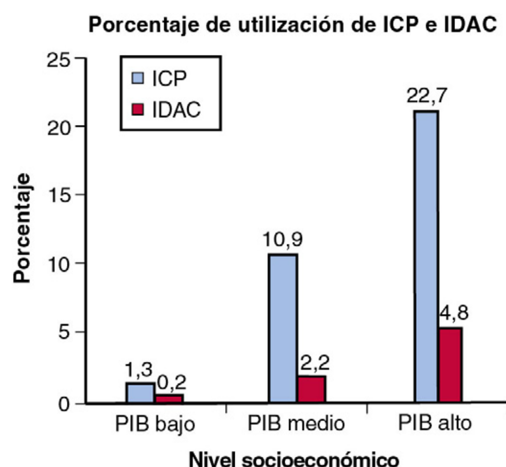


FIGURA 6-2 Porcentaje de utilización de la intervención coronaria percutánea *(ICP)* y el injerto de derivación arterial coronaria *(IDAC)* en función del nivel socioeconómico del país. *PIB,* producto interior bruto. *(Datos tomados de Orlandini A, Diaz R, Wojdyla D, et al. Outcomes of patients in clinical trials with ST-segment elevation myocardial infarction among countries with different gross national incomes.* Eur Heart J *2006;27:527-533.)*

Además, el reinfarto después de la fibrinólisis también recibió tratamiento con ICP con mucha menor frecuencia en países no occidentales, en particular en Rusia y Europa oriental.[14]

En varios estudios realizados en los diez primeros años del siglo XXI se ha empezado a aclarar el uso de medicamentos basados en la evidencia para los SCA en diversas partes del mundo. En el estudio GRACE se encontró que de los 14 países incluidos en el norte y sur de América, Europa, Australia y Nueva Zelanda se usaba ácido acetilsalicílico en el 91% de los casos de SCA registrados, como media. Sin embargo, cuando se analizaron los datos más en profundidad se determinó que en los países de Europa oriental se usó el ácido acetilsalicílico como media solo en el 75% de los pacientes con SCA. En otro estudio más actual, en el que se estratificaron los países en función de su PIB, se encontró que el uso de ácido acetilsalicílico en el IMEST era realmente algo mayor en los países de PIB bajo en comparación con los de PIB alto (99,3 frente a 95,4%; $P < 0{,}0001$).[8] Por el contrario, el uso de β-bloqueantes fue menor en los países de PIB bajo, probablemente debido a las tasas más altas de insuficiencia cardíaca. Los inhibidores de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa se usaron como tratamiento adyuvante de la ICP en el 39% de los pacientes sometidos a ICP en EE. UU., pero solo en el 1% en pacientes de Europa oriental y el 4% en Latinoamérica.[12] La disponibilidad de centros de cateterismo se asoció a un mayor uso de esos fármacos, pero aún no disponemos de datos más actualizados sobre las tendencias actuales del uso de estos inhibidores en todo el mundo.

La frecuencia de administración de los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (ECA) a pacientes con SCA fue mayor en Latinoamérica, Europa oriental y Asia que en los países occidentales, presumiblemente debido a las tasas superiores de insuficiencia cardíaca en esas regiones.[13] Este resultado fue confirmado por Orlandini et al. (2006) al comprobar el uso más frecuente de inhibidores de la ECA en los países de PIB bajo.[8] Como se describe a continuación, la OMS solo ha añadido recientemente los fármacos hipolipemiantes a la lista de fármacos esenciales y, por tanto, los datos sobre su uso son mínimos.

Aunque es tentador adscribir muchas de las variaciones en el tratamiento a los costes altos de los medicamentos y a los problemas de acceso en los países en desarrollo, los aspectos económicos solos no pueden explicar todas las variaciones regionales que se observan. Por ejemplo, Europa oriental tiene una tasa alta de uso de inhibidores de la ECA, que es un medicamento relativamente caro. No obstante, la tasa de utilización de ácido acetilsalicílico, que es muy barato, es la más baja.[13] Evidentemente, hay otros factores, además del coste, que están contribuyendo a las diversas prácticas de prescripción que se ven en el mundo.

Los datos sobre el número de cirugías cardíacas realizadas en todo el mundo y sobre sus resultados son escasos. En el estudio GRACE se realizó un injerto de derivación arterial coronaria (IDAC) en el 4% de los pacientes con IMEST, el 10% de los afectados por IM sin elevación del segmento ST (IMEST) y el 5% de los casos de angina inestable, aunque se desconoce si esos porcentajes difieren en los países industrializados frente a los que se hallan en vías de desarrollo.[9] La cirugía cardíaca es mucho menos frecuente en los países en desarrollo en comparación con sus homólogos industrializados, por ejemplo, la cirugía a corazón abierto con circulación extracorpórea se realizó por primera vez en Uganda tan solo en 2007.[15] Algunos grupos de países en desarrollo han decidido evaluar la tasa de mortalidad asociada a la cirugía cardíaca en sus países,[16] pero no existe una base de datos mundial ni un método sistemático con el cual todos los países puedan recoger y enviar estos datos. Una base de datos internacional de este tipo ayudaría a identificar las áreas clave de mejoría, y centraría las iniciativas de los cirujanos en países industrializados.[17]

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Se ha calculado que el tratamiento de pacientes con cardiopatía isquémica con ácido acetilsalicílico, β-bloqueantes, inhibidores de la ECA o hipolipemiantes puede reducir de manera independiente el riesgo de episodios vasculares futuros en una cuarta parte. Cuando se utilizan en combinaciones cabe esperar una reducción de los episodios vasculares en dos tercios o tres cuartas partes.[18] Los regímenes con varios fármacos utilizados para la prevención secundaria en países de renta media y baja son rentables según los estándares de la OMS, lo que significa que la intervención costaría menos de tres veces el PIB de esos países.[19]

A pesar de que la eficacia de los medicamentos mencionados en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica es evidente, su uso en países en desarrollo es alarmantemente bajo. El estudio Prevention of

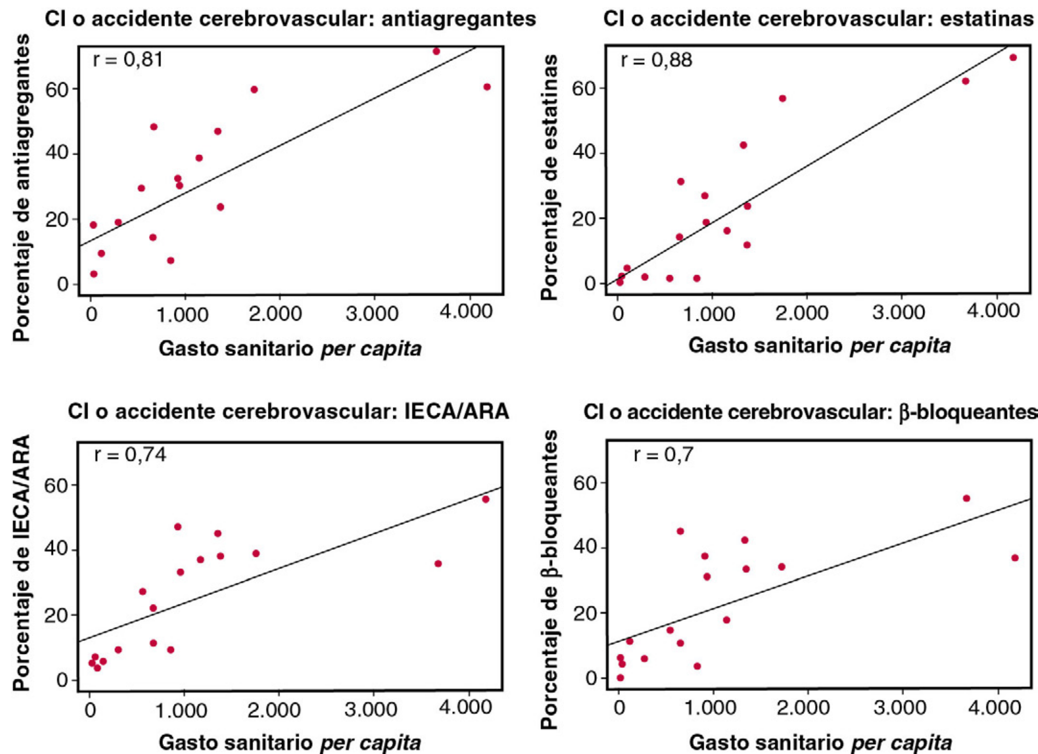


FIGURA 6-3 Porcentaje de utilización de medicamentos frente al gasto sanitario *per capita. ARA,* antagonista del receptor de angiotensina; *CI,* cardiopatía isquémica; *IECA,* inhibidor de la enzima conversora de angiotensina. *(Datos tomados de Yusuf S, Islam S, Chow K, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries [the PURE Study]: a prospective epidemiological survey.* Lancet *2011;378[9798]:1231-1243.)*

Recurrences of Myocardial Infarction and Stroke (PREMISE) de la OMS, publicado en 2005, fue una encuesta transversal de 10.000 pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en tres países de nivel socioeconómico bajo y siete de nivel socioeconómico medio.[20] Se encontró que el 18,8% de los pacientes con cardiopatía isquémica no recibió ácido acetilsalicílico, el 51,9% no recibió β-bloqueantes, el 60,2% no recibió inhibidores de la ECA y el 79,2% no recibió estatinas. Especial motivo de preocupación es el hecho de que la décima parte de los pacientes con cardiopatía isquémica del estudio PREMISE no recibía ningún medicamento para su enfermedad cardíaca. Estos datos pueden compararse con los obtenidos en el estudio European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE II), en el que el 66,4% de los casos recibía un β-bloqueante (en comparación con el 48,1% en el PREMISE) y el 57,7% recibía una estatina (en comparación con el 20,8% en el PREMISE).[21] No obstante, el porcentaje de pacientes que recibían ácido acetilsalicílico e inhibidores de la ECA fue parecido.

Más recientemente, en el estudio Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) se exploró el uso global de medicamentos eficaces para la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica.[22] Este estudio se llevó a cabo con poblaciones de 17 países de nivel económico variable entre enero de 2003 y diciembre de 2009 y los investigadores encontraron que la utilización de medicamentos (antiagregante, incluido el ácido acetilsalicílico, β-bloqueantes, inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de angiotensina [ARA] y estatinas) para la prevención secundaria disminuía a medida que disminuía el nivel de ingresos del país (fig. 6-3). Más llamativo fue que, aunque el 11,2% de los pacientes de países de renta alta no recibía ningún medicamento, este porcentaje aumentó un 45,1% en los países de nivel socioeconómico medio-alto, un 69,3% los de nivel medio-bajo y un 80,2% en los de nivel bajo. Los factores del país, como el nivel socioeconómico, influyeron más en las tasas de uso que los factores individuales, como la edad, el sexo, la educación, el estado de tabaquismo, el índice de masa corporal (IMC) y el estado de hipertensión y diabetes. Estos cálculos son mucho más sombríos que los descritos en el estudio WHO-PREMISE y pueden guardar relación con el hecho de que los pacientes incluidos en este último ya tenían acceso a la asistencia hospitalaria y que, por tanto, también tenían un mejor acceso a los medicamentos.

Dos países en los que se ha estudiado más de cerca el problema de la prevención secundaria son India y China, en los que la prevalencia de enfermedad arterial coronaria (EAC) es muy alta. En un estudio de 2009 sobre los hábitos de prescripción médica a pacientes con cardiopatía isquémica estable conocida en distintos niveles de asistencia sanitaria en la India se encontró que se prescribía ácido acetilsalicílico al 90,6% de los casos, β-bloqueantes al 68,7%, inhibidores de la ECA o ARA al 82,5%, estatinas al 68,8% y otros hipolipemiantes al 13,5%.[23] Aunque esas tasas parecen ser bastante altas, solo el 35,5% de los pacientes recibieron prescripciones farmacológicas de las cuatro clases. Es interesante que la tendencia al descenso de la utilización de cada uno de los fármacos mencionados fuera evidente y que continuase en los niveles primario y secundario de asistencia sanitaria en comparación con el nivel terciario, lo que indicaría una probable transmisión lenta de los conocimientos sobre estrategias de prevención secundaria a nivel comunitario. Se trata de un aspecto importante, ya que la mayoría de los pacientes en India reciben asistencia para su enfermedad crónica en los niveles primario y secundario (12,6% en el nivel primario, 57,2% en el secundario y 30,1% en el terciario). Gupta et al. (2009) confirmaron los resultados anteriores de tasas bajas en la prevención secundaria en el entorno de la atención primaria, y también encontraron que las mujeres en particular tenían menos probabilidades de recibir ácido acetilsalicílico o cualquier combinación de fármacos para la prevención secundaria que sus homólogos varones.[24] En China se llevó a cabo el estudio Clinical Pathways for Acute Coronary Syndromes (CPACS), un estudio prospectivo de casi 3.000 pacientes con sospecha de SCA, y se encontró que menos del 50% de los pacientes eran dados de alta del hospital con un régimen de cuatro fármacos: ácido acetilsalicílico, β-bloqueante, inhibidor de la ECA/ARA y estatina, y la tasa de utilización de esos medicamentos fue aún menor (41%) en el seguimiento a 1 año.[25]

Retos para el uso terapéutico

ESTADO ACTUAL DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES: DISPONIBILIDAD DE FÁRMACOS Y ASEQUIBILIDAD EN PAÍSES DE NIVEL SOCIOECONÓMICO MEDIO Y BAJO

Una barrera clara para la prevención y el tratamiento de la ECV en países en desarrollo es la baja disponibilidad y asequibilidad de los medicamentos. Los investigadores realizaron una encuesta de 32 medicamentos utilizados para tratar enfermedades crónicas como la ECV en

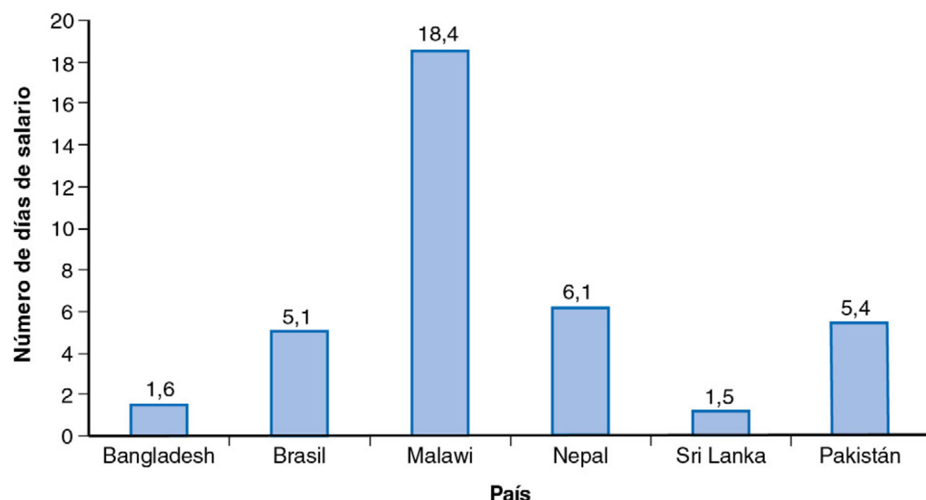


FIGURA 6-4 Asequibilidad de tratamiento de referencia para la cardiopatía isquémica en el sector privado en países seleccionados de nivel socioeconómico medio y bajo. La *asequibilidad* se define como el número de días de salario que tendría que gastar el empleado del gobierno con el nivel salarial más bajo para pagar 1 mes de tratamiento con genéricos de ácido acetilsalicílico (100 mg al día), un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina (10 mg al día), atenolol (100 mg al día) y una estatina (20 mg al día). *(Datos tomados de Mendis S, Fukino K, Cameron A, et al. The availability and affordability of selected essential medicines for chronic diseases in six low- and middle-income countries.* Bull World Health Organ *2007;85[4]:279-288.)*

tres países de nivel socioeconómico bajo, Bangladesh, Malawi y Nepal, y tres de nivel medio-bajo, Brasil, Pakistán y Sri Lanka.[26] Los autores encontraron que la disponibilidad de los medicamentos cardiovasculares era mala en el sector público, por ejemplo, la hidroclorotiacida era accesible como producto de marca o genérico solo para el 5% de los distribuidores públicos encuestados en Bangladesh, pero en el 85% de los distribuidores privados. De igual modo, la lovastatina no estaba disponible en todos los distribuidores públicos encuestados en Brasil, pero sí en el 75% de los privados.

Igual de llamativo es el bajo nivel de asequibilidad de esos fármacos en países en desarrollo. En el estudio anterior se encontró que el tratamiento combinado durante 1 mes de tratamiento con la versión genérica de precio más bajo de ácido acetilsalicílico, una estatina, un β-bloqueante y un inhibidor de la ECA cuesta el salario de 1,5 días de un empleado del gobierno del nivel salarial más bajo en Sri Lanka, más del salario de 5 días en Brasil, Nepal y Pakistán y más del salario de 18 días en Malawi (fig. 6-4).[26] La asequibilidad real es probablemente aún peor, ya que muchas personas de países en desarrollo ganan menos que el empleado del gobierno del nivel salarial más bajo. Los medicamentos en el sector privado en el estudio mencionado fueron en general más caros que en el sector público y reflejaban el encarecimiento en los mercados mayoristas y minoristas. En concreto, los costes añadidos al precio del fabricante variaron entre el 18% en Pakistán a más del 90% en países como Malawi, donde no hay políticas reguladoras.

En un estudio de gran tamaño de cinco medicamentos antihipertensivos en 36 países de varios niveles de ingresos se confirmó la cruda realidad de la disponibilidad y la asequibilidad de los medicamentos cardiovasculares.[27] Los investigadores demostraron que la disponibilidad global de los medicamentos antihipertensivos era mala (media del 26,3% en el sector público para el genérico de precio más bajo y del 57,3% en el sector privado). Además, el precio genérico más bajo fue en todos los casos más asequible que el producto de marca en los sectores públicos o privados. De hecho, la compra de un producto de marca cuesta 4,2 veces más que la compra del genérico más bajo.

IMPORTANCIA DE LA LISTA DE FÁRMACOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Uno de los problemas que plantea mejorar el acceso es garantizar que aparezca la lista adecuada de los medicamentos ECV eficaces en la lista de fármacos esenciales de la OMS (EDL), que es una recopilación de los medicamentos que, en opinión de la OMS, son necesarios para satisfacer las necesidades de salud de cualquier población.[28,29] Desde su primera publicación en 1977, la lista se ha convertido en un patrón mundial que orienta a las naciones sobre la forma de asignar el gasto de asistencia sanitaria. En este sentido, es particularmente importante para los países en desarrollo, que gastan entre el 25 y el 66% del gasto sanitario público total y privado en el gasto farmacéutico en comparación con menos del 20% en países industrializados. Además, muchas organizaciones internacionales, como el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y otras organizaciones sin ánimo de lucro y agencias de suministro basan su sistema de suministros de medicamentos en la EDL.

Los medicamentos de la lista se eligen en función de la prevalencia de la enfermedad y de las evidencias de eficacia y seguridad y rentabilidad, y el comité de expertos de la OMS los revisa cada 2 años. La adición de una estatina en 2007 aporta un estudio de caso importante sobre cómo se puede tardar algún tiempo en añadir algunos medicamentos a la EDL.[30] En estudios que datan hasta mediados de los años noventa se había demostrado que el tratamiento con estatinas lograba mejorar los resultados cardiovasculares tanto en la prevención primaria como en la secundaria. Además, se había demostrado en 2003 que el uso de las estatinas era rentable para la prevención de la ECV en países en desarrollo según los estándares de la OMS. No obstante, cuando el comité de expertos de la OMS valoró la inclusión de estos fármacos en la EDL en 2005 concluyó que: «Ya que no se ha demostrado que un solo fármaco sea significativamente más eficaz o más barato que los demás miembros del grupo, no se incluye un fármaco en concreto en la lista modelo. La elección del fármaco que se utilice en los pacientes con el riesgo más alto deberá decidirse en cada país».[31] Posteriormente, se aprobó la comercialización de simvastatina genérica en 2006, con una reducción muy importante del precio. Ante este nuevo avance, dos estudiantes de medicina de EE. UU.[30] enviaron una solicitud al comité de expertos en otoño de 2006 y en abril de 2007 se aprobó su inclusión en la EDL de ese año.[32]

ESCASEZ DE RECURSOS HUMANOS

Aunque el acceso a los fármacos puede contribuir a las tasas bajas de tratamiento de la ECV, uno de los factores contribuyentes más importantes es la escasez de recursos humanos (fig. 6-5). A pesar de que se ha intentado aumentar las posibilidades de formación y entrenar a más médicos y enfermeras, los países en desarrollo siguen perdiendo un número importante de profesionales formados, ya que muchos de los médicos y enfermeras que terminan su formación encuentran mejores oportunidades y con mayores remuneraciones en los países más avanzados. Por ejemplo, de todos los licenciados en medicina que terminaron sus estudios en la Universidad de Witwatersrand en Sudáfrica en los últimos 35 años, más del 45% (aproximadamente unos 2.000 médicos) han abandonado el país. Además, un número cada vez mayor de médicos y enfermeras busca empleo en la industria privada, por la mayor remuneración y los mejores beneficios. Para abordar la escasez de profesionales sanitarios en los países de nivel socioeconómico bajo y medio, la OMS ha promovido la iniciativa *cambio de tareas*, que es un proceso por el cual se delegan las tareas, cuando procede, a profesionales sanitarios menos especializados, como las enfermeras. En algunos estudios se ha demostrado que las enfermeras están capacitadas para iniciar y controlar el tratamiento antihipertensivo.[33]

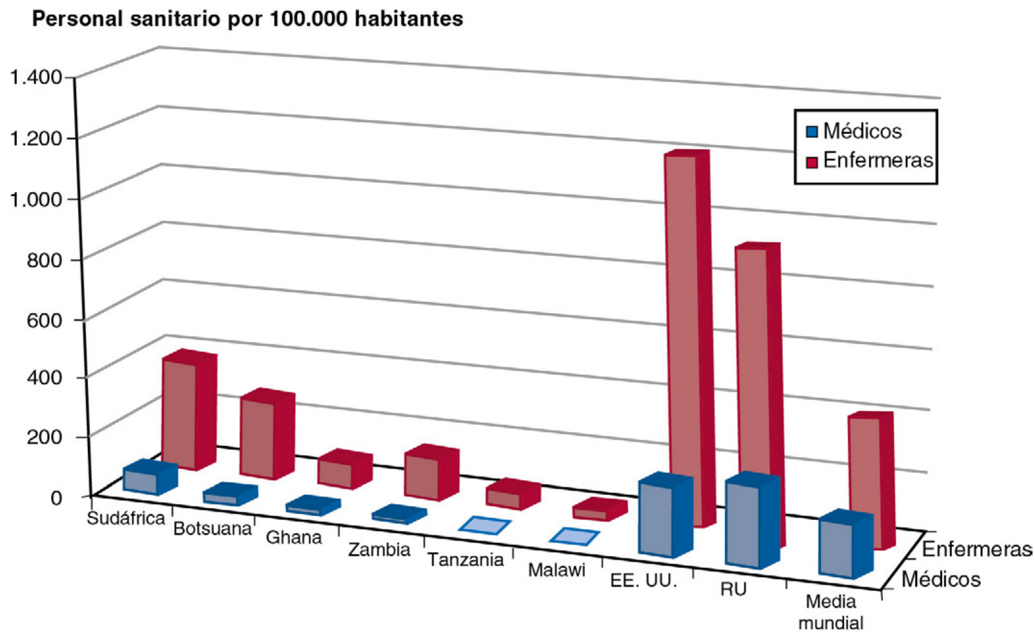


FIGURA 6-5 Personal sanitario por 100.000 habitantes. *(Datos tomados de World Health Organization.* Working together for health: the World Health Report. *Geneva, 2006, World Health Organization.)*

Prevención primaria

La prevención primaria es muy importante, dado el gran número de personas que tienen un riesgo alto de ECV. En particular, una parte importante de la reducción de la mortalidad por ECV procede del control de los factores de riesgo,[34] aunque las tasas de control de los factores de riesgo mayores sigue siendo mala en todo el mundo. Por ejemplo, varios países de la Europa occidental tienen tasas de control de la hipertensión (<140/90 mmHg) menores del 10%, entre ellos España tiene una tasa de control menor del 5%.[35] Las tasas de control de los parámetros lipídicos probablemente son aún peores, ya que en muchos pacientes no se dispone de instalaciones para medir los lípidos y las estatinas están disponibles desde hace poco en regiones de nivel socioeconómico bajo. Las tasas de control bajas reflejan las tasas bajas de detección, además de la escasa disponibilidad del fármaco.

Dada la limitación de recursos, encontrar estrategias de prevención de bajo coste es parte de una prioridad superior. Utilizar las reglas de predicción o la puntuación de riesgos para identificar los casos con riesgo mayor para abordar intervenciones conductuales o farmacológicas específicas es una estrategia de prevención primaria de sobra conocida y que ha demostrado ser rentable en países en desarrollo.[19,36] La mayor parte de los estudios incluyen la edad, el sexo, la hipertensión, el estado de tabaquismo y diabetes mellitus y los valores lipídicos, y en otros se incluyen, además, los antecedente familiares.[37-40] Muchos investigadores han intentado comprobar si se pueden añadir otros factores de riesgo analíticos a la discriminación predictiva de los factores de riesgo utilizados en la puntuación de riesgo del estudio de Framingham de corazón. El estudio Analyses in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)[42] y el estudio Framingham Offspring[43,44] hacen pensar en que se gana poca información adicional cuando se añaden otros factores de riesgo sanguíneos nuevos a los factores de riesgo tradicionales. Aunque la puntuación de riesgo de Reynolds[45] en mujeres (que suma los antecedentes familiares y las concentraciones de proteína C reactiva [PCRas] y hemoglobina A1c) tuvo un estadístico C solo ligeramente superior (0,808) que el obtenido con las covariables de Framingham (0,791), permitió reclasificar correctamente a muchas personas de riesgo intermedio. Las mujeres que hubieran sido consideradas como riesgo bajo según la puntuación de riesgo de Framingham se reclasificaron como riesgo intermedio o alto de acuerdo con la puntuación de riesgo de Reynolds y, por tanto, habrían sido candidatas para recibir un tratamiento más intensivo. Las mujeres que inicialmente tenían un riesgo alto según la puntuación de Framingham se reclasificaron como de riesgo bajo y, por tanto, no habrían necesitado tratamiento.

En la actualidad, se centra la atención en desarrollar puntuaciones de riesgo que sería más fácil usar en la práctica clínica sin pérdida de la discriminación predictiva en los países con pocos recursos. En los países de renta alta sería un inconveniente que una regla de predicción requiriese un análisis de laboratorio, pero en los de nivel socioeconómico bajo, que tienen pocos centros de análisis, podría ser demasiado caro pretender una detección sistemática generalizada o incluso se imposibilitaría su uso. En respuesta a esta preocupación real, la OMS emitió diagramas de predicción del riesgo para diferentes regiones del mundo con y sin análisis de colesterol.[46] En un estudio basado en la cohorte de seguimiento de la encuesta National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de EE. UU. se demostró que una herramienta de riesgo no basada en el laboratorio que utiliza información obtenida en un solo encuentro (edad, presión sistólica, IMC, estado de diabetes y estado de tabaquismo) puede predecir los resultados de ECV y también una herramienta que requiera un análisis de laboratorio, con un valor del estadístico C de 0,79 en los varones y de 0,83 en las mujeres, parecido al obtenido con la herramienta de riesgo basada en el Framingham.[47] Además, los resultados de las pruebas de bondad del ajuste indican que el modelo no basado en el laboratorio está bien calibrado en un amplio intervalo de valores de riesgo absoluto, sin cambios en la clasificación de riesgo, y han sido validados en otra cohorte.[48]

Polipíldora

Una solución a la asequibilidad y disponibilidad ha sido la idea de combinar medicamentos genéricos en una sola pastilla. En 2003, Wald y Law publicaron un artículo básico en el *British Medical Journal* en el que se introdujo el concepto de la «polipíldora» en la prevención de la ECV.[49] Los autores proponían que todas las personas de 55 años y todas las que tuvieran una ECV conocida a cualquier edad recibieran tratamiento con una pastilla combinada compuesta por una estatina, tres fármacos para reducir la presión arterial, ácido fólico y ácido acetilsalicílico. Los autores calcularon que esta única intervención podría reducir los episodios de cardiopatía isquémica en un 88% y de accidente cerebrovascular en un 80%.

El nuevo concepto de prevención primaria sin evaluación de los factores de riesgo individuales o el seguimiento de los parámetros bioquímicos de seguridad provocó una enorme controversia y un gran acaloramiento, en especial en países en desarrollo en los que los recursos son limitados. Las posibles ventajas de la polipíldora para la prevención primaria consisten en reducir los ajustes de dosis, mejorar el cumplimiento y utilizar genéricos económicos en una sola formulación.[50]

No obstante, esas posibles ventajas, aparentemente intuitivas, aún están por demostrar.

Las desventajas del procedimiento de la polipíldora para la prevención primaria basada solo en la edad incluyen la posibilidad de que algunas personas reciban tratamiento sin un beneficio significativo, recibiendo solo los efectos secundarios de los medicamentos, mientras que otros sujetos de riesgo más alto de ECV podrían recibir tratamiento suficiente.[51] Otras desventajas comprenden la posibilidad de que el efecto secundario a alguno de los componentes de la polipíldora podrían hacer que los pacientes suspendiesen el tratamiento con toda la píldora. El deseo de los médicos de ajustar la dosis de uno o más componentes de una polipíldora también constituye un problema logístico.

Ante los pros y contras mencionados, es evidente que es necesario efectuar un estudio de eficacia a gran escala de la polipíldora en la prevención primaria de la ECV. En el momento de redactar este texto no se ha publicado aún un estudio de este tipo con los criterios de valoración de la ECV, aunque hay varios en curso actualmente.[50,52,53] Mientras tanto, en varios estudios se ha investigado la seguridad de varias formulaciones de polipíldoras y sus efectos en los niveles de factores de riesgo. El primer estudio en ser publicado es el Indian Polycap Study (TIPS), en el que se demostró que una polipíldora podría reducir de forma segura y eficaz los factores de riesgo en sujetos asintomáticos con un riesgo moderado de ECV.[54] Hay otros estudios en curso o a punto de ser publicados sobre los efectos de la polipíldora en los niveles de los factores de riesgo.

La utilización de una polipíldora para la prevención secundaria no plantea tantas controversias porque, aunque en ningún estudio se haya demostrado su eficacia en esta indicación, en varios estudios se ha demostrado que cada uno de los componentes (ácido acetilsalicílico, estatinas, β-bloqueantes y bloqueantes del sistema renina-angiotensina) por separado mejora los resultados en pacientes diagnosticados de ECV o con niveles altos de factores de riesgo.[50] Además, en un análisis de casos y controles de gran tamaño (13.029 pacientes con cardiopatía isquémica) que se llevó a cabo en el Reino Unido se indicó que las combinaciones de fármacos (estatina, ácido acetilsalicílico y β-bloqueantes) disminuían las tasas de mortalidad en pacientes con ECV diagnosticada mejor que los fármacos por separado.[55] Por último, se ha demostrado que la utilización del tratamiento combinado era rentable para la prevención primaria y secundaria en países de nivel socioeconómico medio y bajo, obteniéndose el mejor índice de rentabilidad para la prevención secundaria y unos índices aceptables, aunque en aumento, del coste por AVAC a medida que el riesgo absoluto de ECV disminuía con la prevención primaria.[19]

Igual que la utilización adecuada de la polipíldora en la prevención primaria frente a la secundaria ha sido motivo de debate, también lo ha sido su formulación ideal. Wald y Law propusieron inicialmente la inclusión de una estatina, tres medicamentos para reducir la presión arterial a la mitad de sus dosis estándar, ácido fólico y ácido acetilsalicílico en dosis bajas.[49] Desde entonces se ha demostrado que el ácido fólico no mejora los resultados de la ECV[56] y que el beneficio de reducir los episodios de ECV con ácido acetilsalicílico en dosis bajas como prevención primaria en pacientes de riesgo bajo debe sopesarse frente a la posibilidad de aumentar las hemorragias mayores.[57] Por su parte, los medicamentos que reducen la presión arterial y las estatinas tienen una eficacia clara tanto en la prevención primaria como en la secundaria, pero en el estudio TIPS (en el que se utilizaba ácido acetilsalicílico en dosis bajas, 20 mg de simvastatina, 5 mg de ramipril, 12,5 mg de hidroclorotiacida y 50 mg de atenolol) las tasas de reducción de la presión arterial y el colesterol fueron menores que las predichas por Wald y Law,[49,54] y se plantea la posibilidad de que se deberían utilizar los fármacos hipotensores en dosis plenas y una dosis mayor o una forma más potente de estatina, con lo cual también se aumentarían los acontecimientos adversos de la polipíldora.[50,58] Actualmente, está en marcha el Indian Polycap-K Trial (TIPS-K) para evaluar el efecto que tendría en los niveles de factores de riesgo y el perfil de seguridad el aumento al doble de la dosis de la Polycap utilizada en el estudio TIPS, con o sin potasio. Otra área de incertidumbre es si debería utilizarse un ARA en lugar de un inhibidor de la ECA para disminuir el riesgo de tos y aumentar el cumplimiento.[50] Asimismo, tampoco está claro si deberían fabricarse varias concentraciones diferentes de la polipíldora para ajustar la dosis del β-bloqueante, por ejemplo, en pacientes con asma, o de la estatina en pacientes diagnosticados de ECV que requieran objetivos más bajos de lipoproteínas de baja densidad (LDL).[50] No obstante, para ello sería necesario ajustar la dosis y se interferiría en la simplicidad del régimen, que actualmente es una de sus mayores ventajas.

Otros problemas relacionados con la polipíldora que también habría que resolver son: 1) si la polipíldora mejorará el cumplimiento del tratamiento médico; 2) si los médicos y los pacientes aceptarán este nuevo paradigma de prevención de la ECV; 3) si la polipíldora será segura a largo plazo; 4) si las personas de las regiones más pobres podrán pagarla, y 5) si tiene sentido su distribución como fármaco de venta sin receta.[58]

En conjunto, el concepto de la polipíldora para la prevención de la ECV parece ser muy prometedor, en especial en los países en desarrollo, en los que los recursos son escasos pero la carga de la ECV está en aumento. No obstante, antes de lograr una difusión más amplia aún es necesario investigar con más detalle la formulación exacta de la pastilla, la población en la que se utilizará, el coste, la forma de suministro, los efectos secundarios del medicamento y sus resultados a largo plazo.

Estrategias poblacionales

Factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares

TABACO

Se mire como se mire, el consumo de tabaco es la causa de muerte más prevenible del mundo. En conjunto, una de cada seis muertes atribuibles a enfermedades no transmisibles se puede atribuir al tabaco. Hay más de 1.300 millones de personas en todo el mundo que consumen tabaco. De ellos, más de 1.000 millones son fumadores[59] y el resto lo utiliza por vía oral o nasal. Más del 80% del consumo de tabaco tiene lugar en países de nivel socioeconómico medio y bajo y a lo largo del siglo XXI se producirán más de 1.000 millones de muertes atribuibles a este factor de riesgo.[60] Las muertes por cardiopatía isquémica (CI) relacionadas con el hábito de fumar ascendieron a 360.000 en los países en desarrollo en 2000, en comparación con 200.000 muertes por causa cerebrovascular en ese año.[61]

El control del tabaquismo puede definirse como las estrategias que reducirán el suministro o la demanda de tabaco. La mayoría de las estrategias clínicas y de salud pública desarrolladas hasta la fecha se centran en reducir la demanda mediante la eliminación de incentivos económicos (impuestos), promoción de la salud mediante iniciativas en los medios de comunicación y advertencias en los envases, restricción del acceso a la publicidad y del consumo de tabaco, creación de áreas sin humo (en zonas de trabajo y lugares públicos) o asistencia clínica para dejar de fumar. La iniciativa de la OMS para catalizar la creación de un tratado mundial contra el consumo de tabaco fue un hito fundamental. En mayo de 2003, el pleno de la Asamblea Mundial de la Salud de la OMS adoptó por unanimidad el Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco (FCTC), que es el primer tratado mundial contra el tabaco.[60] En enero de 2012, el FCTC ha sido ratificado ya por 174 países, lo que le convierte en uno de los tratados más aceptados de las Naciones Unidas.[60] El FCTC ha promovido otras iniciativas para el control del tabaco en todo el mundo, proporcionando a naciones industrializadas y no industrializadas un marco de legislación basada en la evidencia y las estrategias de puesta en marcha que reducen el consumo de tabaco. El FCTC apoya otras medidas colaterales para evitar el suministro, como el control del comercio transfronterizo. La implantación plena de cuatro de las estrategias del FCTC para reducir la demanda podría haber evitado 5,5 millones de muertes en 23 países que soportan casi el 75% de la carga de las ECV.[62]

Además, esas estrategias son bastante rentables. Jha et al. presentaron un análisis de referencia en 2006 sobre la rentabilidad del control del tabaco.[63] Para ello, calcularon las reducciones de las muertes por tabaco en el futuro que se producirían después de una serie de intervenciones fiscales, terapéuticas y otras no relacionadas con el precio entre los fumadores vivos en 2000, y encontraron que el aumento del precio del 33% daría lugar a una reducción de entre 19,7 y 56,8 millones (5,4 a 15,9% del total) de muertes en los fumadores de países en desarrollo que estaban vivos en 2000.[63] Una amplia variedad de intervenciones no relacionadas con el precio, como prohibiciones de publicidad, advertencias de salud y legislación sobre espacios sin humo, reduciría las muertes entre 5,7 y 28,6 millones (1,6 a 7,9% del total) en esa cohorte.[63] Esas reducciones se traducirían en valores de rentabilidad en países en desarrollo de entre 3 y 42 dólares por AVAC ahorrados por incrementos de impuestos (sin

incluir los impuestos tributarios), 55 a 761 dólares por AVAC para los tratamientos de sustitución de nicotina y 54 a 674 dólares por AVAC para las medidas no relacionadas con el precio.[63]

PRESIÓN ARTERIAL

La intervención poblacional más recomendada como una forma efectiva de reducir la presión arterial es reducir la ingesta de sal. La reducción de la ingesta de sal en EE. UU. en 3 g/día pudo reducir la presión sistólica en 3,6 a 5,61 mmHg en pacientes con hipertensión y en todos los demás pacientes el efecto fue de 1,8 a 3,51 mmHg.[64] El metaanálisis de estudios controlados y aleatorizados (RCT) que revisan los efectos a largo plazo de la reducción de sal en personas con y sin hipertensión arterial ha demostrado que esta medida puede reducir la presión sistólica absoluta en una cantidad pequeña pero importante.[62] El efecto de la disminución de sal en la reducción de la presión arterial fue lineal en un intervalo de 0 a 3 g/día, con una relación de aproximadamente 1:1 entre la reducción de la ingesta de sal (g/día) y el descenso de la presión sistólica media. La reducción del consumo de sal en toda la población en solo un 15% mediante campañas masivas en los medios de comunicación y la reformulación de los productos alimenticios por la industria evitarían más de 8,5 millones de muertes en 23 países con carga alta de esta enfermedad en un período de 10 años.[62]

Los análisis de rentabilidad en la reducción de sal como consecuencia de la educación pública son bastante favorables. La intervención varía de provocar ahorro de costes a ahorrar 200 dólares por AVAD.[64] No obstante, en un estudio contemporáneo se determinó una asociación positiva entre el aumento de 1,71 mmHg de la presión sistólica por cada aumento de 100 mmol de la excreción de sodio, pero con una relación inversa entre excreción de sodio y mortalidad por ECV.[65] En otros estudios se han observado reducciones en las tasas de mortalidad al reducirse la ingesta de sodio.[66,67] Es necesario llevar a cabo otros estudios para evaluar la dirección y magnitud de este efecto. El objetivo de la OMS es reducir la ingesta de sodio a 2 g/día.

LÍPIDOS

Se calcula que el colesterol alto causa en todo el mundo el 56% de las cardiopatías isquémicas y el 18% de los accidentes cerebrovasculares, con un total de 4,4 millones de muerte cada año. Por desgracia, los datos sobre las concentraciones de colesterol son escasos en la mayoría de los países en desarrollo, y a menudo solo se recogen los valores del colesterol total. En general, las concentraciones medias de colesterol poblacional están disminuyendo en los países de renta alta, mientras que en los de nivel socioeconómico medio y bajo se aprecian amplias variaciones. Así, en Europa oriental y Asia central se observan las concentraciones más altas, y las más bajas en Asia oriental y África subsahariana.[68] Las concentraciones plasmáticas medias poblacionales de colesterol tienden a aumentar a medida que los países avanzan en el tránsito epidemiológico, un cambio debido principalmente al mayor consumo de grasas en la dieta, procedente principalmente de los productos animales y aceites vegetales procesados, y al descenso de la actividad física.

Las iniciativas que reducen las grasas saturadas podrían ser rentables según cálculos anteriores del efecto de una campaña de reducción de las grasas saturadas y su sustitución por grasas poliinsaturadas.[69] El descenso del 3% de la grasa saturada y un gasto de 6 dólares *per capita* en educación lograrían un coste de tan solo 1.800 dólares por AVAD evitado en la región del sudeste asiático y de hasta 4.000 dólares por AVAD evitado en Oriente Medio y norte de África. El plan educativo ahorraría costes si la reducción pudiera lograrse con menos de 0,5 dólares *per capita,* lo que sería posible en zonas donde el uso de medios de comunicación sea mucho más barato.

Además, se ha demostrado que reemplazar el 2% de las calorías procedentes de grasas trans por grasas poliinsaturadas reduciría la CI de un 7 a un 8%, suponiendo que se modificase el colesterol en las LDL (LDL-C) solo, y una reducción de hasta el 40% de la CI si los beneficios fueran más allá de la reducción del LDL-C, por ejemplo, con variaciones en los triglicéridos, la función endotelial y los marcadores de inflamación.[70] En 2003, Dinamarca se convirtió en el primer país en declarar ilegales en la práctica las grasas trans al limitar al 2% el contenido de grasas de este origen en los alimentos destinados al consumo humano. Suiza fue el siguiente país, con una prohibición parecida en 2008, mientras que en EE. UU. algunas ciudades como Nueva York han prohibido utilizar grasas trans en los restaurantes. Como estas modificaciones pueden producirse voluntariamente por las propias empresas o por aplicación de la legislación, esas iniciativas pueden conseguirse sin grandes campañas en los medios de comunicación ni costes elevados. Según la Food and Drug Administration de los EE. UU., se puede lograr este efecto con menos de 0,5 dólares *per capita.* A partir de este dato, y con un cálculo conservador de una reducción del 8% de las CI, la intervención es muy rentable con 25 a 75 dólares por AVAD evitado en los países en desarrollo. Si la reducción fuera mayor del 40%, la intervención ahorraría costes.

OBESIDAD

Según los últimos datos de la OMS, aproximadamente 1.100 millones de adultos de todo el mundo tienen sobrepeso y de ellos 115 millones viven con problemas relacionados con la obesidad en países en desarrollo.[71] En una recopilación de encuestas poblacionales realizada en 2005 se revisó esta cifra, llegando a los 1.300 millones y calculándose que el 23% de los adultos mayores de 20 años tienen sobrepeso (IMC > 25) y que otro 10% son obesos (IMC > 30).[72] Las tasas de sobrepeso están aumentando a dos o cinco veces las encontradas en EE. UU. en países en desarrollo como Egipto, México y Tailandia. En China, la prevalencia de la población con un IMC mayor de 25 aumentó más de un 50% en ambos sexos en un período de 8 años.

Sin embargo, no se ha alcanzado aún un consenso sobre el abordaje dietético ideal para la reducción de peso. Algunos autores coinciden en señalar que la probabilidad de éxito aumenta si se añade la actividad física a los métodos dietéticos. Otros procedimientos incluyen consejo dietético, ejercicio, modificación del comportamiento, farmacoterapia y cirugía bariátrica. Pero estas intervenciones son difíciles de cumplir y pueden ser caras. Además pocas intervenciones se aplican durante tiempos prolongados o consiguen reducciones a largo plazo de los resultados mayores, como la ECV en personas previamente sanas.[73] Sin cálculos precisos del beneficio, y ante la importante variabilidad en las estrategias de intervención, es difícil calcular la relación coste/beneficio de los programas o intervenciones de pérdida de peso. Además de las intervenciones mencionadas anteriormente, muchas organizaciones sin ánimo de lucro promueven programas educativos poblacionales sobre mejoras en la dieta, aumento de la actividad física y reducción de la glucemia en programas como el Simple Seven Program de la AHA.[74]

Resumen

La carga de la ECV en todo el mundo es grande, y va en aumento. La mayor parte del aumento de la carga parece recaer ahora en países de nivel socioeconómico medio y bajo, que tienen recursos limitados para combatir las enormes consecuencias que tiene la ECV para la salud y la economía. Hay tratamientos individuales y estrategias poblacionales que pretenden reducir la carga, y son rentables, si bien persisten algunos problemas importantes relacionados con la identificación y el tratamiento de las personas de riesgo alto. Estos problemas consisten en una infraestructura limitada del sistema de salud pública, menor asequibilidad y disponibilidad de medicamentos esenciales y escasez de recursos humanos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al, (eds): *Global burden of disease and risk factors: Disease Control Priorities Project*, New York, 2006, The World Bank and Oxford University Press, pp 552.
2. Alwan A, (ed): *Global status report on noncommunicable diseases 2010*, Geneva, 2011, World Health Organization.
3. Reference deleted in proofs.
4. Xavier D, Pais P, Devereaux PJ, et al. Treatment and outcomes of acute coronary syndromes in India (CREATE): a prospective analysis of registry data. *Lancet* 2008;371(9622):1435-1442.
5. World Health Organization. Preventing chronic diseases: a vital investment. WHO global report, Geneva, 2005, World Health Organization.
6. Gaziano TA, Bitton A, Anand S, et al. The global cost of nonoptimal blood pressure. *J Hypertens* 2009;27(7):1472-1477.
7. Leeder S, et al. *A race against time: the challenge of cardiovascular disease in developing countries*, New York, 2004, Columbia University.
8. Orlandini A, Diaz R, Wojdyla D, et al. Outcomes of patients in clinical trials with ST-segment elevation myocardial infarction among countries with different gross national incomes. *Eur Heart J* 2006;27(5):527-533.
9. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol* 2002;90(4):358-363.
10. Sikri N, Bardia A. A history of streptokinase use in acute myocardial infarction. *Tex Heart Inst J* 2007;34(3):318-327.
11. Gaziano TA. Cardiovascular disease in the developing world and its cost-effective management. *Circulation* 2005;112(23):3547-3553.

12. Giugliano RP, Llevadot J, Wilcox RG, et al. Geographic variation in patient and hospital characteristics, management, and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolysis: results from InTIME-II. *Eur Heart J* 2001;22(18):1702-1715.
13. Kramer JM, Newby LK, Chang WC, et al. International variation in the use of evidence-based medicines for acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003;24(23):2133-2141.
14. Edmond JJ, French JK, Aylward PE, et al. Variations in the use of emergency PCI for the treatment of re-infarction following intravenous fibrinolytic therapy: impact on outcomes in HERO-2. *Eur Heart J* 2007;28(12):1418-1424.
15. Akomea-Agyin C, Galukande M, Mwambu T, et al. Pioneer human open heart surgery using cardiopulmonary by pass in Uganda. *Afr Health Sci* 2008;8(4):259-260.
16. Ribeiro AL, Gagliardi SP, Nogueira JL, et al. Mortality related to cardiac surgery in Brazil, 2000-2003. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131(4):907-909.
17. Pezzella AT. Global statistics/outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132(3):726.
18. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002;360(9326):2-3.
19. Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2006;368(9536):679-686.
20. Mendis S, Abegunde E, Yusuf S, et al. WHO study on Prevention of REcurrences of Myocardial Infarction and StrokE (WHO-PREMISE). *Bull World Health Organ* 2005;83(11):820-829.
21. EUROASPIRE I and II Group and European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2001;357(9261):995-1001.
22. Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011;378(9798):1231-1243.
23. Sharma KK, Gupta R, Agrawal A, et al. Low use of statins and other coronary secondary prevention therapies in primary and secondary care in India. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:1007-1014.
24. Gupta R. Secondary prevention of coronary artery disease in urban Indian primary care. *Int J Cardiol* 2009;135(2):184-186.
25. Bi Y, Gao R, Patel A, et al. Evidence-based medication use among Chinese patients with acute coronary syndromes at the time of hospital discharge and 1 year after hospitalization: results from the Clinical Pathways for Acute Coronary Syndromes in China (CPACS) study. *Am Heart J* 2009;157(3):509-516.e1.
26. Mendis S, Fukino K, Cameron A, et al. The availability and affordability of selected essential medicines for chronic diseases in six low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ* 2007;85(4):279-288.
27. van Mourik MS, Cameron A, Ewen M, Laing RO. Availability, price and affordability of cardiovascular medicines: a comparison across 36 countries using WHO/HAI data. *BMC Cardiovasc Disord* 2010;10:25.
28. Califf RM, Harrington RA, Madre LK, et al. Curbing the cardiovascular disease epidemic: aligning industry, government, payers, and academics. *Health Aff (Millwood)* 2007;26(1):62-74.
29. World Health Organization. *World Health Organization Essential Medicines*. Available at www.who.int/medicines/services/essmedicines_def/en/index.html. Accessed April 6, 2011.
30. Kishore SP, Herbstman BJ. Adding a medicine to the WHO model list of essential medicines. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85(3):237-239.
31. Committee WE. *WHO Model List (revised March 2005): explanatory notes*. Available at http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/a87017_eng.pdf. Accessed April 7, 2011.
32. World Health Organization. *Proposal for the inclusion of a statin for the secondary prevention of cardiovascular disease in the WHO Model List of Essential Medicines, 2006*. Available at http://archives.who.int/eml/expcom/expcom15/applications/newmed/statins/Statins.pdf. Accessed April 7, 2011.
33. Fezeu L, Kengne AP, Balkau B, et al. Ten-years' change in blood pressure levels and prevalence of hypertension in urban and rural Cameroon. *J Epidemiol Community Health* 2010;64(4):360-365.
34. Ford ES, Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Annu Rev Public Health* 2011;32:5-22.
35. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004;43(1):10-17.
36. Gaziano TA, Steyn K, Cohen DJ, et al. Cost-effectiveness analysis of hypertension guidelines in South Africa: absolute risk versus blood pressure level. *Circulation* 2005;112(23):3569-3576.
37. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97(18):1837-1847.
38. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*2002;105(3), , Erratum *Circulation* 2002; 105(7):900.
39. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987-1003.
40. Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE, et al. Prediction of coronary events in a low incidence population: assessing accuracy of the CUORE cohort study prediction equation. *Int J Epidemiol* 2005;34(2):413-421.
41. Reference deleted in proofs.
42. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 2006;166(13):1368-1373.
43. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;355(25):2631-2639.
44. Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med* 2006;355(25):2615-2617.
45. Ridker PM, Buring AG, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297(6):611-619.
46. Mendis S, Lindholm LH, Mancia G, et al. World Health Organization (WHO) and International Society of Hypertension (ISH) risk prediction charts: assessment of cardiovascular risk for prevention and control of cardiovascular disease in low and middle-income countries. *J Hypertens* 2007;25(8):1578-1582.
47. Gaziano TA, Young CR, Fitzmaurice G, et al. Laboratory-based versus non–laboratory-based method for assessment of cardiovascular disease risk: the NHANES I follow-up study cohort. *Lancet* 2008;371(9616):923-931.
48. Pandya A, Weinstein MC, Gaziano TA. A comparative assessment of non–laboratory-based versus commonly used laboratory-based cardiovascular disease risk scores in the NHANES III population. *PLoS One* 2011;6(5):e20416.
49. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *Br Med J* 2003;326(7404):1419.
50. Lonn E, Bosch J, Teo KK, et al. The polypill in the prevention of cardiovascular diseases: key concepts, current status, challenges, and future directions. *Circulation* 2010;122(20):2078-2088.
51. Combination Pharmacotherapy and Public Health Research Working Group, Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 [Clinical Trial #NCT00468923]. Available at http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00468923.
52. Yusuf S, Pais P, Xavier D. The Indian Polycap Study (TIPS): authors' reply. *Lancet* 2009;374:782.
53. Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3). Availale at http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00468923?term=NCT00468923&rank=1. Accessed March 28, 2011.
54. Yusuf S, Pais P, Afzal R, et al. for the Indian Polycap Study (TIPS). Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 2009;373(9672):1341-1351.
55. Hippisley-Cox J, Coupland C. Effect of combinations of drugs on all cause mortality in patients with ischaemic heart disease: nested case-control analysis. *Br Med J* 2005;330(7499):1059-1063.
56. Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med* 2010;170(18):1622-1631.
57. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. for the Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849-1860.
58. Lonn E, Yusuf S. Polypill: the evidence and the promise. *Curr Opin Lipidol* 2009;20(6):453-459.
59. Shafey O, et al. *The tobacco atlas*, 3rd ed. Atlanta, 2009, American Cancer Society.
60. Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control. *WHO framework convention on tobacco control*. Available at http://www.who.int/fctc/signatories_parties/en/index.html. Accessed April 6, 2012.
61. Ezzati M, Henley SJ, Thun MJ, Lopez AD. Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. *Circulation* 2005;112(4):489-497.
62. Asaria P, Chisolm L, Mathers C, et al. Chronic disease prevention: health effects and financial costs of strategies to reduce salt intake and control tobacco use. *Lancet* 2007;370(9604):2044-2053.
63. Jha P, et al. *Tobacco addiction. In Disease control priorities in developing countries*, 2nd ed., New York, 2006, Oxford University Press.
64. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010;362(7):590-599.
65. Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L, et al. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA* 2011;305(17):1777-1785.
66. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *Br Med J* 2007;334(7599):885-888.
67. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala MB, Capuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *Br Med J* 2009;339:b4567.
68. Ezzati M, et al. Comparative quantification of mortality and burden of disease attributable to selected risk factors. In Lopez AD, Ezzati M, Jamieson DT, Murray CJL (eds): *Global burden of disease and risk factors*, New York, 2006, Oxford University Press, pp 241-396.
69. Gaziano TA, Galea G, Reddy KS. Chronic disease 2: scaling up interventions for chronic disease prevention: the evidence. *Lancet* 2007;370(9603):1939-1946.
70. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, et al. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006;354(15):1601-1613.
71. Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11 Suppl 1):S9-S30.
72. Kelly T, Yang W, Chen CS, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(9):1431-1437.
73. Gregg EW, Cheng YJ, Caldwell BL, et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA* 2005;293(15):1868-1874.
74. American Heart Association. My life check: live better with life's simple 7. Available at http://mylifecheck.heart.org/Default.aspx. Accessed September 14, 2011.

PARTE II

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

CAPÍTULO 7 Modalidades farmacológicas para el tratamiento de la cardiopatía isquémica

John S. Schroeder, William H. Frishman, John D. Parker, Dominick J. Angiolillo, Christopher Woods y Benjamin M. Scirica

Nitratos orgánicos

Perspectiva general

La nitroglicerina (trinitrato de glicerina [NTG]) fue sintetizada por primera vez en 1847 por Ascanio Sobrero, quien describió una «horrible cefalea» tras autoadministrarse una «cantidad diminuta» del fármaco.[1] Field, Brunton y Murrell redactaron una serie de informes sobre los efectos terapéuticos de la nitroglicerina en la segunda mitad del siglo XIX.[2-4] Aunque la nitroglicerina se ha utilizado de forma asidua por vía sublingual, durante más de un siglo, para tratar los episodios agudos de angina, el desarrollo de nitratos orgánicos con actividad sostenida se ha visto limitado por su escasa biodisponibilidad por vía oral. Finalmente, este problema se ha superado con las formulaciones transdérmicas de nitroglicerina o el desarrollo de nitratos de acción prolongada para administración oral, como el dinitrato de isosorbida, el 5-mononitrato de isosorbida, el tetranitrato de eritritilo y el tetranitrato de pentaeritritol. Hoy, los nitratos orgánicos siguen desempeñando una importante labor en el tratamiento de la angina y de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

Mecanismos de acción

Los nitratos orgánicos son profármacos que requieren una desnitrificación enzimática para desplegar sus efectos farmacodinámicos (figs. 7-1 y 7-2). En 1977, Murad propuso por primera vez que el óxido nítrico (NO) mediaba en los efectos de la nitroglicerina.[5] Desde entonces se admite, en general, que todos los nitratos orgánicos ejercen sus efectos a través de la liberación de NO o de alguna molécula que contiene NO. A medida que se han ido conociendo mejor la biología del NO y la importancia de la biodisponibilidad reducida de este en la anatomía patológica cardiovascular, se ha indicado que los nitratos orgánicos podrían aportar cantidades suplementarias de NO endógeno y ejercer efectos biológicos favorables. A pesar de su atractivo, esta hipótesis jamás se ha verificado formalmente y no hay pruebas de que los donadores exógenos de NO modifiquen de un modo favorable la evolución natural de las enfermedades cardiovasculares.

El mecanismo exacto de biotransformación de los nitratos (desnitrificación) fue objeto de debate durante varias décadas. Se propusieron diversas enzimas, como el citocromo P450 (CYP), la NO sintasa endotelial y la glutatión transferasa.[6-9] El interés por definir la vía desnitrificadora era grande, pues se creía que las anomalías de este proceso explicaban la pérdida de los efectos de los nitratos durante el tratamiento sostenido, fenómeno denominado *tolerancia a los nitratos*. En estudios recientes se ha propuesto que la aldehído deshidrogenasa mitocondrial de tipo 2 (mALDH-2) participa en la biotransformación de la nitroglicerina.[10] La importancia de esta enzima en la activación de la nitroglicerina se refleja en que la producción del monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) inducida por la nitroglicerina depende de la presencia de esta enzima y en que los antagonistas específicos de mALDH-2 inhiben las acciones vasoactivas de la nitroglicerina.[10-12] La relevancia de esta vía de biotransformación en la especie humana se apoya en las observaciones de la menor respuesta hemodinámica a la nitroglicerina de los asiáticos, que presentan una carencia genética de la enzima aldehído

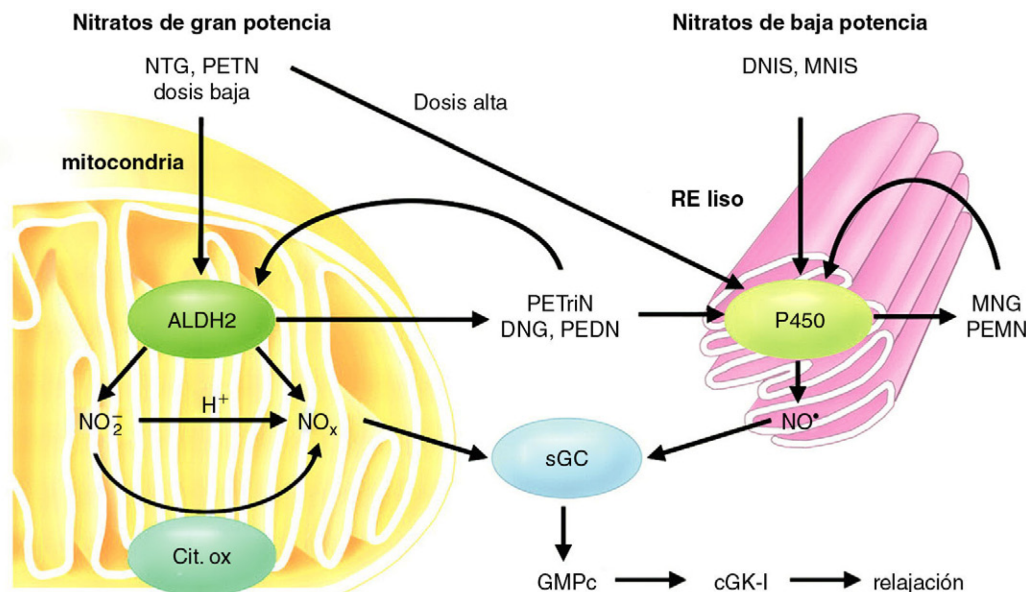


FIGURA 7-1 Vías de bioactivación de los nitratos orgánicos en las células vasculares. *ALDH2,* aldehído deshidrogenasa 2; *cGK-I,* proteína cinasa I dependiente de GMPe; *Cit. ox,* citocromo oxidasa; *DNG,* dinitrato de glicerina; *DNIS,* dinitrato de isosorbida; *GMPc,* monofosfato cíclico de guanosina; MNG, mononitrato de glicerina; *MNIS,* mononitrato de isosorbida; *NO,* óxido nítrico; *NTG,* trinitrato de glicerina (nitroglicerina); *PEDN,* pentaeritritil dinitrato; *PEMN,* pentaeritritil mononitrato; *PETN,* pentaeritritil tetranitrato; *PETriN,* pentaeritritil trinitrato; *RE,* retículo endoplásmico; *sGC,* guanilato ciclasa soluble.

deshidrogenasa.[13,14] Es reseñable el hecho de que la función de esta vía biotransformadora se corresponde con una serie de observaciones relativas a la tolerancia a los nitratos (v. más adelante «Tolerancia a los nitratos»). Pese a que el descubrimiento de la vía biotransformadora de la mALDH-2 aportó datos nuevos e interesantes sobre las acciones de la nitroglicerina, siguen abiertos muchos interrogantes. El más importante es que la desnitrificación de otros nitratos orgánicos, como el dinitrato de isosorbida y el 5-mononitrato de isosorbida, no depende de la mALDH-2.[15] Estas observaciones subrayan el conocimiento aún incompleto de estos procesos.

Tras la bioactivación de los nitratos orgánicos y, a pesar de las incertidumbres relativas a la naturaleza exacta del grupo NO derivado, ocurre una activación de la guanilato ciclasa soluble y aumenta la síntesis de GMPc. El incremento posterior de la biodisponibilidad de GMPc desencadena una cascada molecular que media en la vasorrelajación a través de varias vías que conducen a un descenso en las concentraciones del Ca^{2+} intracelular; estas vías comprenden la activación de las proteína cinasas implicadas en la regulación de la concentración intracelular Ca^{2+}, como la Ca^{2+}-ATPasa sarcoplásmica.[16,17] Los donadores de NO, al igual que el NO endógeno, ejercen, al parecer, diversos efectos biológicos, como una modificación tiólica, la regulación de la respiración mitocondrial, la modulación de la actividad de los canales de K^+ y la nitración de las proteínas, si bien no hay tantas pruebas acerca de la relevancia terapéutica de estos efectos.[18-21] Como se comenta más adelante, estas respuestas bioquímicas diversas a los nitratos orgánicos parecen las responsables de los efectos no hemodinámicos recién descritos.[22]

Farmacocinética

Los nitratos orgánicos se presentan en distintas formulaciones con diferentes vías de administración. La nitroglicerina experimenta un metabolismo hepático e intravascular y posee una semivida de 1 a 4 min aproximadamente. Los metabolitos dinitrato, con actividad biológica, tienen una semivida de unos 40 min. La nitroglicerina resulta muy eficaz por las vías sublingual y transdérmica. La administración transdérmica de la nitroglicerina es la única vía, por la que se obtiene una acción prolongada con eficacia clínica. Si se administra por vía oral, la nitroglicerina sufre un extenso metabolismo de primer paso. Se dispone de nitroglicerina para administración oral como tratamiento de la angina, pero no hay ninguna evidencia de su eficacia clínica.

Pese a sus efectos hemodinámicos y antianginosos, el dinitrato de isosorbida se metaboliza rápidamente, pues su semivida plasmática es de unos 40 min. Sus metabolitos principales, el 2-mononitrato de isosorbida y el 5-mononitrato de isosorbida, poseen actividad biológica y unas semividas de 2 y 4 h, respectivamente. El 5-mononitrato de isosorbida no sufre metabolismo hepático de primer paso y su biodisponibilidad es completa. Los dos nitratos se formulan en preparaciones de liberación sostenida; la forma sostenida, de liberación fásica, del 5-mononitrato de isosorbida es la más popular, se administra una vez al día y su farmacocinética favorable evita la tolerancia. Pese a que no se prescriben en Norteamérica, en algunas regiones del mundo se emplean el tetranitrato de eritritilo y el tetranitrato de pentaeritritol para combatir la angina.

Efectos farmacodinámicos

Los nitratos orgánicos son potentes vasodilatadores y sus acciones vasculares varían en gran medida en los distintos territorios vasculares (fig. 7-3).[23] Despliegan efectos potentes sobre el lecho venoso de capacidad y reducen el volumen y la precarga ventriculares. Asimismo, dilatan las arterias de conducción y, en las dosis administradas en clínica, carecen de efectos sobre las resistencias vasculares periféricas. Los nitratos dilatan las arterias coronarias epicárdicas y su influencia sobre los vasos coronarios de resistencia es pequeña o nula.[24] Los nitratos pueden dilatar las estenosis coronarias y la circulación colateral de los pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC), mejorando y redistribuyendo el flujo coronario.[25] Los nitratos no reducen las resistencias vasculares coronarias, con lo que se evita el riesgo de isquemia miocárdica motivada por un secuestro coronario, como ocurre con los dilatadores arteriolares, del tipo del dipiridamol y las dihidropiridinas (DHP) de acción corta, que derivan el flujo sanguíneo coronario de las zonas con isquemia momentánea. Por ello, los nitratos poseen una singular combinación de efectos vasculares que influye de modo favorable en el desequilibrio entre el aporte y la demanda miocárdica de oxígeno de los pacientes con EAC.

Efectos secundarios de los nitratos orgánicos

Durante el tratamiento con nitratos son frecuentes las cefaleas, que suelen advertirse sobre todo al poco de iniciar el tratamiento (tabla 7-1). Las cefaleas de algunos pacientes disminuyen de intensidad unos días después, aunque no es infrecuente que se retire el nitrato. Todos los nitratos pueden causar hipotensión, pero sucede especialmente en aquellos con un inicio rápido de sus efectos, como la nitroglicerina por vía sublingual o los dinitratos de isosorbida de acción corta. Muchos pacientes refieren mareos, presíncope o incluso síncope tras la exposición inicial a la nitroglicerina por vía sublingual o con las

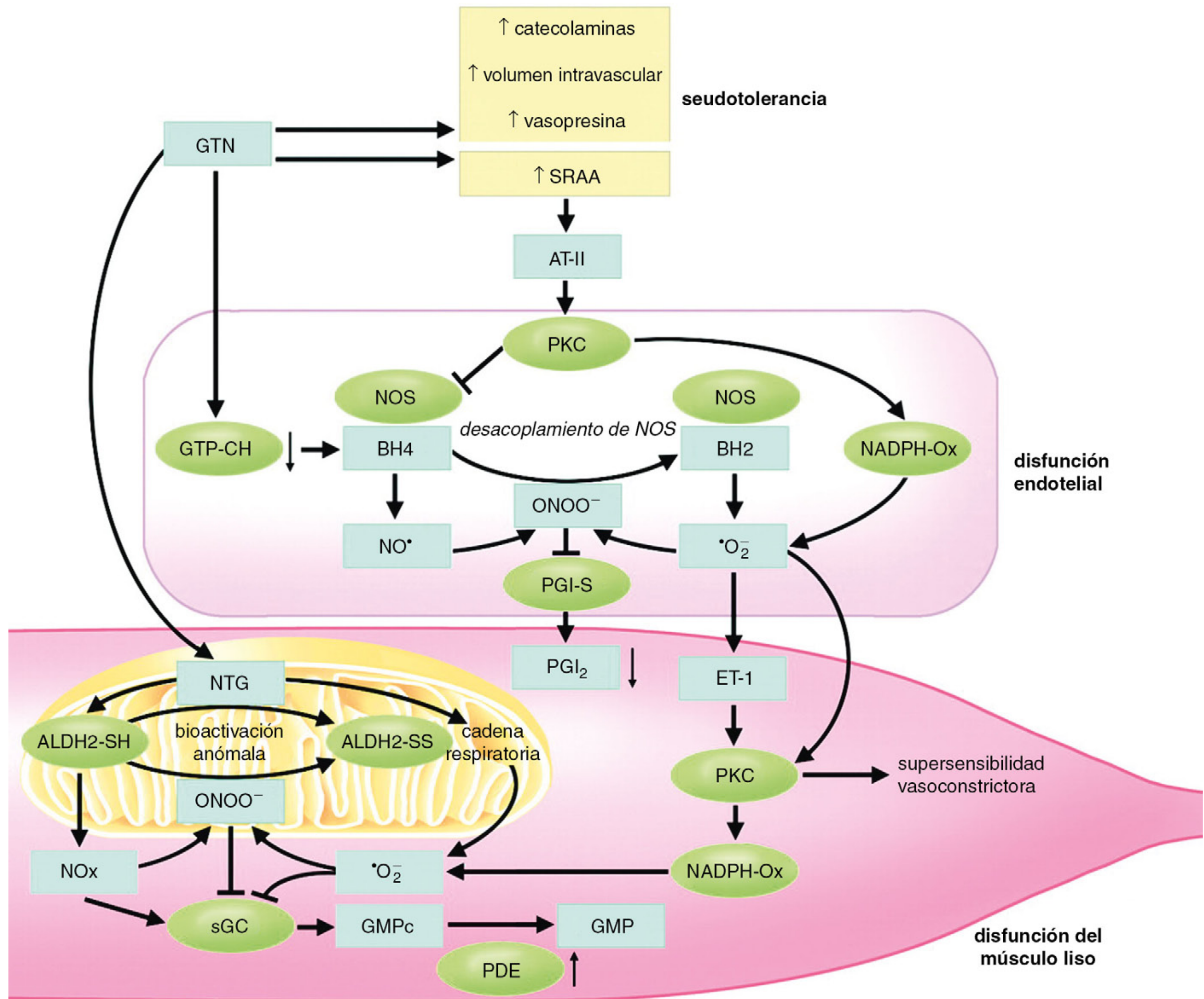


FIGURA 7-2 Mecanismos moleculares de tolerancia a los nitratos. *ALDH2,* aldehído deshidrogenasa; *AT-II,* angiotensina II; BH2, dihidrobiopterina; *BH4,* tetrahidrobiopterina; *ET-1,* endotelina 1; *GMP,* monofosfato de guanosina; *GMPc,* monofosfato cíclico de guanosina; *GTP-CH,* ciclohidrolasa del trifosfato de guanosina; *NADPH-Ox,* oxidasa del fosfato del dinucleótido de nicotinamida y adenina; *NOS,* sintasa de óxido nítrico; *NTG,* trinitrato de glicerina (nitroglicerina); *PDE,* fosfodiesterasa; *PGI,* prostaciclina; *PKC,* proteína cinasa C; *sGC,* guanilato ciclasa soluble; *SRAA,* sistema renina-angiotensina-aldosterona.

primeras dosis de dinitrato de isosorbida. La hipotensión sintomática se da menos cuando se administra nitroglicerina por vía transdérmica. En general, los pacientes que toman la primera dosis de nitrato deben sentarse o tumbarse durante la administración. En el caso del dinitrato de isosorbida, se puede subir la dosis durante unos días, partiendo de una dosis de 10 mg. Cuando se registra una hipotensión sintomática se planteará un descenso de la dosis o un cambio de preparado. Los demás efectos secundarios ocurren poco. Algunos pacientes presentan un eritema intenso y cierto edema en el lugar de aplicación transdérmica de la nitroglicerina, posiblemente como respuesta a la hiperemia local; no obstante, en otros casos podría tratarse de una reacción alérgica a la preparación. A veces, la molestia causada por esta reacción es lo suficientemente intensa como para retirar el preparado transdérmico. A pesar de su infrecuencia, se ha descrito metahemoglobinemia tras la administración de altas dosis de nitroglicerina por vía intravenosa.[26,27]

Eficacia clínica de los nitratos orgánicos

NITRATOS SUBLINGUALES

La nitroglicerina por vía sublingual representa el tratamiento clásico de los episodios agudos de angina (tabla 7-2; v. también fig. 7-3). Tanto si se administra en comprimidos como en espray, posee una acción rápida que proporciona un alivio sintomático inmediato. Tradicionalmente, la nitroglicerina por vía sublingual se prescribía muchas veces como profilaxis antes de una actividad que pudiera ocasionar síntomas anginosos. Cuando se aplica así, aumenta significativamente la capacidad de esfuerzo, hallazgo que se ha confirmado hoy mediante estudios clínicos.[28] Esta puede constituir una vía eficacísima para mejorar los síntomas y la calidad de vida de determinados pacientes, si las demás medidas preventivas de la angina no surten efecto. Se puede también administrar dinitrato de isosorbida por vía sublingual. Aunque no se utilice habitualmente así, permite tratar y prevenir, al mismo tiempo, la angina de algunos enfermos.

NITRATOS DE ACCIÓN PROLONGADA

Una característica farmacodinámica clásica de los nitratos orgánicos es el fenómeno de tolerancia. Se ha comprobado reiteradamente que los nitratos de acción prolongada surten efecto en la angina, mejorando la duración del ejercicio y disminuyendo la frecuencia de los episodios de angina si se aplican intervalos posológicos o formulaciones que facilitan un período exento de nitratos durante el día.[29-31] El 5-mononitrato de isosorbida es una formulación de liberación fásica que proporciona concentraciones plasmáticas eficaces durante el día y concentraciones reducidas durante la noche, constituyendo un tratamiento eficaz de la angina de esfuerzo.[32] En algunos países también se

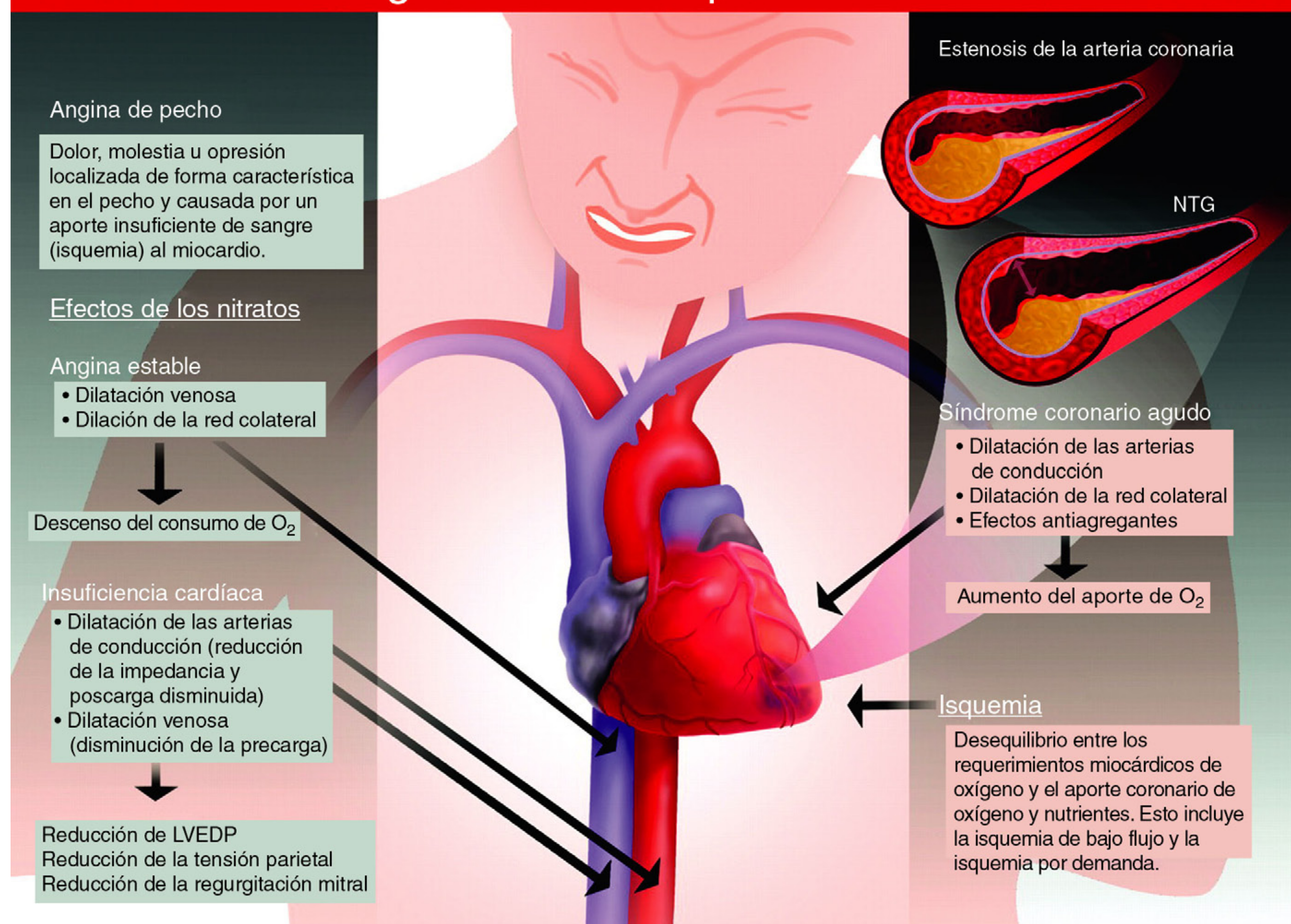


FIGURA 7-3 Efectos antianginosos de la nitroglicerina (*NTG*, trinitrato de glicerina) administrada de forma aguda. *LVEDP*, presión telediastólica del ventrículo izquierdo.

TABLA 7-1 Preparaciones de nitratos, vías de administración y estrategias posológicas

FÁRMACO	VÍA	INTERVALO POSOLÓGICO	FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN
Tratamiento de los episodios de angina			
Nitroglicerina en comprimido	Sublingual	0,3-0,6 mg	1-3 veces
Nitroglicerina en aerosol	Sublingual	0,4-0,8 mg	1-3 veces
Nitroglicerina en comprimidos bucales	Bucal	1-3 mg	Una vez
Prevención de los episodios de angina			
Nitroglicerina en comprimido	Sublingual	0,3-0,6 mg	2-5 min antes de la actividad
Nitroglicerina en aerosol	Sublingual	0,4-0,8 mg	
Nitroglicerina en comprimidos bucales	Bucal	1-3 mg	2-5 min antes de la actividad o tres veces al día; el comprimido se suspende por la noche
Nitroglicerina SR	Oral	2,6-10,4 mg	Dos o tres veces al día
Nitroglicerina en parche	Transdérmica	0,2-0,8 mg/h	Una vez al día, intervalo sin parche de 12 h
Dinitrato de isosorbida SF	Sublingual	2,5-10 mg	5-10 min antes de la actividad
Dinitrato de isosorbida SF	Oral	10-45 mg	3 veces al día, intervalo de 14 h sin el comprimido
Dinitrato de isosorbida SR	Oral	20-80 mg	Una o dos veces al día
5-mononitrato de isosorbida SF	Oral	10-20 mg	Dos veces al día, intervalo de 7 h entre una dosis y otra
5-mononitrato de isosorbida SR	Oral	30-240 mg	Una vez al día

SF, formulación estándar; *SR*, formulación de liberación sostenida que proporciona concentraciones plasmáticas terapéuticas durante 12 h.

TABLA 7-2 Efectos secundarios de los nitratos orgánicos

FÁRMACO	VÍA	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Nitroglicerina Dinitrato de isosorbida	Sublingual	Cefalea Hipotensión postural Síncope	A veces hay que reducir la dosis
Nitroglicerina Dinitrato de isosorbida 5-mononitrato de isosorbida Eritritol tetranitrato Tetranitrato de pentaeritritol	Oral	Cefalea Hipotensión postural Síncope Náuseas	La cefalea y el aturdimiento postural suelen desaparecer con el tratamiento al cabo de unos días La desaparición de la cefalea no significa necesariamente una pérdida de eficacia
Nitroglicerina	Transdérmica	Igual que los nitratos para administración oral Eritema cutáneo e inflamación en el lugar de aplicación del parche	Iniciar el tratamiento con dosis bajas y aumentar según la necesidad Variar el lugar de aplicación

prescribe el nitrato orgánico tetranitrato de pentaeritritol para combatir la angina. Al parecer, este nitrato posee propiedades bioquímicas singulares que lo hacen menos propenso a la tolerancia.[33-35] Por desgracia, existen pocos datos que documenten sus efectos antianginosos.

INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA

La administración de nitratos a los pacientes con ICC tiene efectos hemodinámicos potentes y favorables. Si se aplican de manera aguda, los nitratos pueden reducir llamativamente la presión de llenado, sin ejercer efectos adversos sobre la presión arterial sistémica.[36,37] En un enfermo postrado con una presión de llenado muy elevada, la nitroglicerina resulta especialmente útil por vía sublingual o intravenosa. Aunque no se ha demostrado con claridad que mejoren la evolución clínica, se cree que los nitratos orgánicos alivian, en general, de manera segura y eficaz, los síntomas de los pacientes con una descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca. Los nitratos orgánicos posiblemente representen el tratamiento preferido para los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e isquemia activa. Asimismo, poseen eficacia frente a la insuficiencia cardíaca crónica.

Hace unos 25 años, la asociación de dinitrato de isosorbida e hidralacina constituyó el primer régimen farmacológico que redujo la tasa de mortalidad en la ICC crónica.[38] En 2004, en el estudio African-American Heart Failure trial (A-HeFT), se documentó un efecto favorable de esta asociación terapéutica para los afroamericanos que tomaron la asociación de dinitrato de isosorbida e hidralacina dos veces al día.[39] Esta es una asociación indicada para los afroamericanos con insuficiencia cardíaca crónica secundaria a disfunción sistólica y representa un tratamiento complementario para otras poblaciones con ICC crónica.

OTRAS INDICACIONES DE LOS NITRATOS

Los nitratos ayudan asimismo a combatir la angina inestable y el infarto agudo de miocardio (IAM). Son extraordinariamente eficaces frente a la isquemia sintomática aguda. A menudo, se emplea nitroglicerina por vía sublingual pero las formulaciones intravenosa (i.v.) y transdérmica cumplen también cierta misión. En este sentido, además de sus efectos sobre las condiciones de carga, el mecanismo de acción posiblemente pasa por la dilatación y evitación de la constricción de las arterias coronarias epicárdicas, con lo que mejora el flujo sanguíneo coronario. Los efectos antiagregantes potenciales de la nitroglicerina también podrían ayudar. El asunto de la tolerancia en estas circunstancias suscita controversia pero, según las pruebas recientes, no parece que surja ninguna tolerancia a la dilatación de las arterias de conducción[40,41] y es posible que no emerja con la misma rapidez en estos casos, si se compara con otras situaciones clínicas.

Tolerancia a los nitratos

Los nitratos, cuando se administran de forma aguda, despliegan potentes efectos hemodinámicos y terapéuticos. Cuando se desarrollaron los nitratos de acción prolongada para uso clínico, aparecieron dudas sobre su potencia. En las primeras investigaciones se cuestionó la eficacia del dinitrato de isosorbida por vía oral, puesto que se creía que el metabolismo de primer paso era completo y porque su administración en la vena porta de los animales no había surtido efectos hemodinámicos.[42] En los estudios subsiguientes con casos de EAC se refutaron estos datos, ya que el dinitrato de isosorbida por vía oral ocasionó efectos hemodinámicos y antianginosos importantes.[43-45] Sin embargo, los estudios posteriores confirmaron que los efectos clínicos de los nitratos desaparecían enseguida durante el tratamiento sostenido, subrayando el problema clínico relevante de la tolerancia a los nitratos.[44,46] Esta aparece en respuesta a todos los nitratos, si bien las pruebas no parecen tan concluyentes con el tetranitrato de pentaeritritol.[19] Cuando se administran regímenes posológicos de nitratos asociados a concentraciones plasmáticas significativas durante las 24 h, los efectos hemodinámicos y sintomáticos desaparecen casi por completo. La tolerancia aparece pronto, en las primeras 24 h desde que se inicia el tratamiento y no se puede contrarrestar aplicando dosis más altas.[47,48] Esta pérdida del efecto terapéutico, ante concentraciones plasmáticas terapéuticas mantenidas, ha motivado la búsqueda, durante tres decenios de investigaciones intensas, de la etiología de la tolerancia, controversia que persiste en nuestros días. Poco después de que se describiera por primera vez la tolerancia se comprobó que los efectos de los nitratos se mantenían si se utilizaban regímenes posológicos con los que se obtenían concentraciones nulas o bajas de nitratos durante varias horas al día. Esta observación hizo que se adoptaran pautas posológicas intermitentes o excéntricas que hoy constituyen la referencia, sobre todo en la angina de esfuerzo estable. Los mecanismos de la tolerancia a los nitratos han sido objeto de una amplia investigación durante decenios. Se han formulado diversas hipótesis pero jamás se ha llegado a un acuerdo basado en una sola hipótesis unificadora. A continuación, sigue una descripción general breve de los enfoques sobre este tema clásico de la farmacología.

HIPÓTESIS DE LA BIOTRANSFORMACIÓN

El hallazgo de concentraciones terapéuticas de nitratos en el contexto de la tolerancia descartó la etiología farmacocinética e hizo pensar que la pérdida del efecto obedecía a una menor bioactivación. Aunque todavía se desconocía la importancia de los nitratos como donadores de NO, se sabía que los efectos de los nitratos dependían de una biotransformación enzimática. La hipótesis inicial sobre la causa de la tolerancia a los nitratos proponía un cambio en la biotransformación durante el tratamiento sostenido. Los estudios clásicos de Needleman et al. revelaron que la biotransformación de los nitratos depende de grupos sulfhidrilos reducidos y que el agotamiento de estos como sustratos o cofactores explicaba la desaparición de los efectos terapéuticos.[49] Esta hipótesis de la disminución de grupos sulfhidrilos desencadenó una serie de investigaciones para intentar evitar revertir la tolerancia a los nitratos empleando donadores de grupos tiólicos como la N-acetilcisteína.[37,50] Es verdad que había datos *in vitro* sustanciales a favor de esta idea, pero los donadores de tioles jamás se adoptaron en la práctica clínica para evitar la tolerancia a los nitratos. En general, las primeras pesquisas sobre la menor biotransformación de los nitratos, como base de la tolerancia, no resultaron concluyentes, sin duda porque no se había identificado la enzima responsable de la biotransformación. En 2002, dos decenios después de que Needleman formulara la hipótesis del agotamiento de los grupos sulfhidrilos, Chen et al. confirmaron la importancia de las anomalías de la biotransformación al describir la enzima responsable, mALDH-2.[10] Este hallazgo mejoró notablemente los conocimientos sobre este fenómeno de la tolerancia a los nitratos y está estrechamente unido a la hipótesis de los radicales libres de la tolerancia, que se comentará con detalle más adelante.

HIPÓTESIS NEUROHORMONAL

A finales de los años ochenta algunos investigadores propusieron la hipótesis neurohormonal, según la cual la pérdida de los efectos de los nitratos está mediada por una activación refleja de los sistemas renina-angiotensina y nervioso simpático como consecuencia de los efectos agudos de los nitratos sobre las condiciones de carga.[51,52] El hecho de que el tratamiento con los nitratos se asociara a signos de activación neurohormonal junto con manifestaciones de expansión del volumen plasmático corroboraba esta hipótesis.[53] Los estudios ulteriores indicaron que la tolerancia se evitaba con la administración concomitante de inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA)[54] o con diuréticos,[55] pero había algunas observaciones que no sustanciaban estos datos.[56] En conjunto, la hipótesis neurohormonal no solucionaba el problema clínico de tolerancia a los nitratos pero recordaba a los investigadores que los preparados vasoactivos, como los nitratos orgánicos, son capaces de inducir respuestas contrarreguladoras, probablemente en varios planos.

HIPÓTESIS DE LOS RADICALES LIBRES

En 1995, Münzel et al. efectuaron una observación de gran relieve en el ámbito de la farmacología de los nitratos.[57] Comprobaron que la exposición sostenida a la nitroglicerina comportaba una mayor producción de radicales libres vasculares y que el endotelio era la fuente de dichos radicales. Asimismo, documentaron que la tolerancia se invertía con la exposición a la superóxido dismutasa liposómica antioxidante, que restablecía la respuesta a la nitroglicerina y a la acetilcolina, un vasodilatador dependiente del endotelio. Basándose en estos hallazgos, los autores formularon la *hipótesis de los radicales libres* para explicar la tolerancia a los nitratos: el incremento en la producción de radicales libres, inducido por los nitratos, limita la capacidad de respuesta a estos fármacos. El mecanismo de producción de radicales libres por los nitratos se ha explorado a fondo en modelos animales y humanos. Se han señalado diversas fuentes enzimáticas, como la oxidasa del fosfato del dinucleótido de nicotinamida (NADPH) y adenina unido a la membrana, la xantina oxidasa y la propia sintasa endotelial de NO.[19] En los experimentos con animales se ha documentado la importancia de la angiotensina II en este proceso.[58] Pese a que no quede clara la causa desencadenante, el tratamiento con nitroglicerina aumenta la producción de angiotensina II, elevando la producción del anión superóxido por NADPH. La administración concomitante de un antagonista de los receptores de angiotensina II impide el incremento del anión superóxido y mantiene la capacidad de respuesta a los nitratos.[58] Merece subrayarse esta vía, puesto que se sabe que la hidralacina posee actividad antioxidante e inhibe la producción de aniones superóxido mediada por el NADPH,[59] lo que podría explicar el efecto beneficioso de la hidralacina, asociada al dinitrato de isosorbida, en la ICC.[38,39]

No está claro de qué modo el aumento en la producción de radicales libres vasculares motiva un descenso en la capacidad de respuesta a los nitratos. Entre las posibilidades que se barajan, cabe citar estas: 1) anomalías en la biotransformación de los nitratos secundarias al estado oxidativo; 2) descenso de la biodisponibilidad neta de NO secundaria a la extinción de radicales libres de NO, y 3) cambios en la transducción de la señal inducidos por los radicales libres. El descubrimiento y el estudio de la función cardinal de la mALDH-2 en la biotransformación de la nitroglicerina proporcionaron una hipótesis unificadora del mecanismo de biotransformación de los nitratos y de desarrollo de tolerancia. Esta enzima resulta esencial para la bioactividad de la nitroglicerina en concentraciones terapéuticas, pero la exposición prolongada a esta última conlleva una inhibición oxidativa de su función.[10-12,60] Esta inhibición oxidativa de la actividad de la mALDH-2 constituye un mecanismo que vincula la producción de radicales libres inducida por los nitratos con la inhibición de la biotransformación de estos últimos y la aparición de tolerancia. Lo que se ignora es el elemento que desencadena el aumento inicial de las especies reactivas de oxígeno. Llama la atención, según las pruebas más recientes, que la mayor formación de superóxido pueda ser consecuencia directa de la biotransformación de la nitroglicerina por mALDH-2,[61] aunque se hayan propuesto otras fuentes alternativas.[19]

A pesar de la relevancia de la mALDH-2 como mecanismo de biotransformación de los nitratos y de tolerancia a estos fármacos, es evidente que intervienen otros mecanismos. Münzel et al. resumieron hace poco esta área tan compleja,[19] cuya descripción completa trasciende el ámbito de este capítulo. Un dato destacable es que la mALDH-2 no media en la biotransformación del dinitrato de isosorbida y del 5-mononitrato de isosorbida.[15] Estos nitratos, al igual que la nitroglicerina en concentraciones elevadas, son biotransformados por otros sistemas enzimáticos como, por ejemplo, las glutatión-S-transferasas, la xantina oxidorreductasa y el CYP. Además, la tolerancia surge en respuesta a todos los nitratos, es decir, este fenómeno debe obedecer, por necesidad, a algo más que a una anomalía en la función de mALDH-2. Los mecanismos alternativos de la tolerancia no se conocen bien pero, al parecer, el descenso en la biodisponibilidad de NO debido a la producción de los radicales libres podría constituir un rasgo común a todos los nitratos. Es más, este mismo incremento de los radicales libres facilitaría la inhibición oxidativa de otras enzimas responsables de la biotransformación de nitratos y de las implicadas en la transducción de la señal de NO, como la guanilato ciclasa. Para terminar, merece reseñarse que el tratamiento con nitroglicerina ocasione una alteración en la función de la sintasa endotelial de NO, lo que enfatiza los posibles efectos biológicos sorprendentes de los nitratos orgánicos.[62,63] La nitroglicerina por vía transdérmica altera la función de la NO sintasa de los voluntarios sanos, suprimiendo con fuerza su respuesta al inhibidor de la NO sintasa L-NMMA.[64] En principio, esta respuesta es secundaria a una disminución de tetrahidrobiopterina, que se oxida por el aumento de peroxinitrito inducido por la nitroglicerina. A su vez, esto hace que se desacople la NO sintasa; el resultado es que esta enzima produce aniones superóxido más que NO. El aumento subsiguiente del superóxido acrecienta todavía más la disfunción de la NO sintasa a través de un mecanismo de retroalimentación positiva.[20,21]

Efectos no hemodinámicos de los nitratos orgánicos

En una serie de estudios se ha documentado que los nitratos orgánicos pueden inhibir la agregación plaquetaria. Las plaquetas producen NO, que actúa inhibiendo la liberación de los gránulos y la agregación plaquetaria. Se ha comprobado que la nitroglicerina impide la agregación plaquetaria tanto *in vitro* como en una serie de experimentos humanos.[65-67] Existe controversia en torno a la posible aparición de tolerancia a este efecto antiagregante y, por lo general, no está clara la relevancia clínica de este efecto; no obstante, se ha propuesto que esta acción revestiría especial importancia en el seno de los síndromes coronarios agudos (SCA), si bien la eficacia de la nitroglicerina en esta situación resulta meramente teórica.[68]

Otro impacto de los nitratos orgánicos, no relacionado con sus efectos hemodinámicos, es el preacondicionamiento. Se sabe que la nitroglicerina posee efectos importantes de preacondicionamiento en una serie de modelos animales.[69-71] La exposición breve de los seres humanos a la nitroglicerina disminuye los signos de isquemia durante la intervención coronaria percutánea (ICP)[72,73] y en el contexto de la isquemia inducida por el ejercicio. Los modelos humanos han documentado que la aparición del fenotipo preacondicionado se inhibe administrando un antioxidante durante la exposición a la nitroglicerina.[74,75] Existen pocos datos de la capacidad de otros nitratos orgánicos para el preacondicionamiento; en un estudio humano se descubrió que la administración de 5-mononitrato de isosorbida no protege frente a la isquemia y la reperfusión.[74]

El descubrimiento de la importancia esencial de la mALDH-2 en la aparición del preacondicionamiento isquémico establece un interesante vínculo entre la biotransformación de la nitroglicerina, el incremento posterior de la biodisponibilidad de radicales libres y el fenotipo preacondicionado.[76] Hasta la fecha, esta capacidad de la nitroglicerina para el preacondicionamiento no se ha seguido de ninguna aplicación clínica de interés. Curiosamente, en una publicación reciente sobre voluntarios sanos se indicó que los efectos de preacondicionamiento agudo tras la exposición única y breve (2 h) a la nitroglicerina por vía transdérmica desaparecían durante la exposición diaria sostenida, lo que hace pensar que ocurre tolerancia al preacondicionamiento.[77]

A medida que se aclaró la importancia de la biodisponibilidad de la NO en la anatomía patológica cardiovascular se creyó que los donadores de NO, como los nitratos orgánicos, surtirían un efecto favorable como fuentes suplementarias de NO. Pese a que han continuado las elucubraciones acerca de este efecto beneficioso, jamás se ha considerado que los nitratos orgánicos puedan modificar la función vascular de manera adversa. Ante esta perspectiva, la comprobación de que los animales expuestos a la nitroglicerina experimentaban anomalías importantes de la función endotelial causó gran sorpresa.[57] Desde ha-

cía tiempo, se consideraba que la nitroglicerina era un vasodilatador que no dependía del endotelio y cuyas acciones se limitaban a las células del músculo liso vascular. Sin embargo, a estas observaciones efectuadas en animales siguieron experimentos con seres humanos, en los que se corroboró que la exposición mantenida a los nitratos ocasionaba anomalías importantes y sorprendentes de la función vascular. La administración i.v. de nitroglicerina durante 48 h a pacientes con EAC incrementó la sensibilidad de los vasos de resistencia arterial a la angiotensina II y a la fenilefrina.[78] Los estudios posteriores revelaron que el tratamiento continuado con nitroglicerina también alteraba de manera llamativa la función endotelial de los voluntarios sanos[64] y deterioraba la de aquellos con EAC.[79] Durante la administración transdérmica intermitente[80] de nitroglicerina y la aplicación, una vez al día, de 5-mononitrato de isosorbida se ha documentado asimismo una alteración parecida de la función vascular.[81]

La importancia de la biología del NO en la función del sistema nervioso simpático es reconocida.[82] El NO y los donadores de NO poseen, como se ha comprobado, efectos inhibitorios del flujo simpático eferente en varios lugares, tanto periféricos como centrales.[83-87] Cuando estos fármacos se aplican de manera aguda, sus efectos hemodinámicos pronunciados determinan una estimulación refleja del sistema nervioso simpático que complica las observaciones empíricas. Los hallazgos en animales revelan que el tratamiento sostenido con nitratos puede comportar una mayor eferencia simpática.[88] Curiosamente, en un modelo humano, la administración transdérmica continuada de nitroglicerina redujo la modulación tónica y refleja de la frecuencia cardíaca, aumentando relativamente la influencia simpática.[89] El efecto global fue una supresión de la función barorrefleja espontánea, anomalía habitual en ciertas enfermedades cardiovasculares. Las implicaciones clínicas de este hecho no están claras pero constituyen un ejemplo de un «efecto de los nitratos» asociado a anomalías que, de ordinario, se consideran desfavorables para el pronóstico.

Perspectivas actuales del tratamiento con los nitratos orgánicos

Muchos de los efectos biológicos de los nitratos orgánicos se siguen conociendo mal, a pesar de que estos medicamentos se utilizan en clínica desde hace casi 150 años. Parece, dado el estado actual de los conocimientos, que estos fármacos podrían ejercer efectos tanto beneficiosos como potencialmente dañinos, en función del modo de prescripción y de la indicación. Los conocimientos sobre el daño potencial son limitados pero requieren atención y nuevos estudios.

En cuanto a los beneficios, nadie duda de la eficacia de los nitratos orgánicos para aliviar las crisis de angina. No se ha evaluado en estudios clínicos a gran escala su uso en los SCA o en las descompensaciones agudas de la insuficiencia cardíaca, pero se admite, de forma amplia, su valía en estas situaciones. Los nitratos constituyen un tratamiento eficaz de la angina crónica, a pesar de que la tolerancia suponga una limitación; jamás se ha investigado su influencia en el pronóstico a largo plazo de esta población. Ya se ha comentado el beneficio marcado de los nitratos, asociados a la hidralacina, en el tratamiento de la ICC crónica. Es curioso que no se haya documentado aún si los nitratos, por sí solos, mejoran el pronóstico a largo plazo de esta población. Hoy se sabe que la nitroglicerina tiene efectos de preacondicionamiento que limitan las acciones negativas de la isquemia y la reperfusión. Sin embargo, como ocurre con otras modalidades de preacondicionamiento, aún no se ha definido una aplicación claramente beneficiosa de este efecto biológico de los nitratos.

Por lo que respecta a los efectos adversos, el hecho de que el tratamiento sostenido con nitratos implique una mayor producción de radicales libres y una disfunción endotelial indica la posibilidad de que estos fármacos surtan efectos nocivos durante el tratamiento crónico. Las anomalías de la función vascular inducidas por los nitratos están documentadas desde hace más de un decenio y, sin embargo, no han modificado aún la utilización clínica de estos preparados. No están claras las implicaciones clínicas de estos hallazgos, que subrayan la escasez de información clínica relativa a los resultados que se obtienen durante la administración sostenida de nitratos en clínica. Hay bastantes pacientes que se han expuesto a los nitratos en el período inicial que sigue al infarto;[90,91] sin embargo, los períodos de tratamiento y seguimiento de estos estudios resultan demasiado cortos para analizar la seguridad. Llaman la atención dos análisis retrospectivos de pacientes después de un infarto de miocardio, en los que el tratamiento prolongado con nitratos se asoció a una mayor tasa de mortalidad. En los estudios sobre la insuficiencia cardíaca (ya expuestos con anterioridad) se documentó la utilidad del 5-mononitrato de isosorbida asociado a la hidralacina, pero jamás se han examinado la seguridad y la eficacia de los nitratos solos en la insuficiencia cardíaca crónica. No está claro que alguna vez se lleguen a terminar estudios de resultados clínicos, si bien se puede afirmar que no debe presuponerse que estos fármacos resulten seguros cuando se administran durante largo tiempo.

Conviene recordar asimismo que casi toda la información relativa a la aparición de tolerancia o disfunción endotelial durante el tratamiento con nitratos se ha extraído de voluntarios sanos o de pacientes que no tomaban otros medicamentos cardíacos. Hay que recordar también los estudios con animales y seres humanos, en los que se ha evitado la tolerancia mediante el tratamiento concomitante con inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG Co-A) reductasa y fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina.[54,92,93] Se han realizado estudios sobre pacientes con angina estable que no recibieron tratamiento concomitante con estos grupos terapéuticos; estos pacientes constituyen el modelo humano clásico de tolerancia a los efectos sintomáticos beneficiosos de los nitratos. En una investigación reciente con seres humanos se señaló que la atorvastatina, administrada al mismo tiempo que la nitroglicerina de forma continuada, evitaba por completo la aparición de tolerancia y de disfunción endotelial.[94] Por todo ello, se puede afirmar que es necesario revisar algunos de los modelos históricos de tolerancia a los nitratos a la luz de la farmacoterapia moderna.

Antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio son fármacos que inhiben algunas funciones específicas del aparato cardiovascular que dependen del calcio. Al reducir la contracción y el tono del músculo liso vascular, producen una vasodilatación periférica y coronaria. Los preparados no dihidropiridínicos (NDHP) ejercen un efecto inótropo negativo, que resulta desfavorable cuando se torna excesivo. Ciertos antagonistas (p. ej., verapamilo, diltiacem) inhiben la conducción por el nódulo sinusal y auriculoventricular (AV), que depende del calcio. Los antagonistas del calcio se encuentran aprobados para su uso en la hipertensión, la angina de pecho y las taquicardias supraventriculares agudas. Los preparados más utilizados en los EE. UU. son el diltiacem, el verapamilo, el nifedipino, el amlodipino y el felodipino. El bepridil, el isradipino y el nicardipino se usan relativamente poco; el nimodipino suele administrarse solo en la hemorragia subaracnoidea o en la rotura de un aneurisma cerebral.

Mecanismos fundamentales de acción de los antagonistas del calcio

CANAL DEL CALCIO COMO LUGAR DE ACCIÓN

Los antagonistas del calcio interfieren en la entrada de Ca^{2+} dentro de la célula a través de los canales de calcio L y T dependientes del voltaje.[95] Los principales lugares cardiovasculares de acción son: 1) las células del músculo liso vascular; 2) los miocardiocitos, y 3) las células de los nódulos sinusal y AV. Al unirse a lugares concretos de las proteínas del canal del calcio, conocidos como *subunidades,* estos fármacos disminuyen el grado de apertura de los poros de los canales del calcio en respuesta a la despolarización por voltaje (fig. 7-4).

Estructura molecular

El canal del calcio se compone de cuatro subunidades de alto peso molecular: α_1, α_2, β y γ. De estas, la subunidad α_1 contiene los poros de los canales de calcio y los lugares de unión para los antagonistas. Las subunidades disponen de una estructura compleja con cuatro dominios fundamentales (v. fig. 7-4), cada uno con seis unidades transmembranarias.[96] Los poros de los canales del calcio se encuentran entre las unidades quinta y sexta, y el sensor de voltaje se sitúa cerca de la cuarta unidad transmembranaria de cada dominio.

Hay dos aspectos reguladores del bloqueo de los canales del calcio que revisten importancia. En primer lugar, cuando el monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) activa la proteína cinasa A para fosforilar el canal del calcio, surgen una serie de lugares de fosforilación en la porción COOH terminal de cada una de las subunidades α_1. Esta fosforilación permite al canal mantenerse en un estado más abierto.

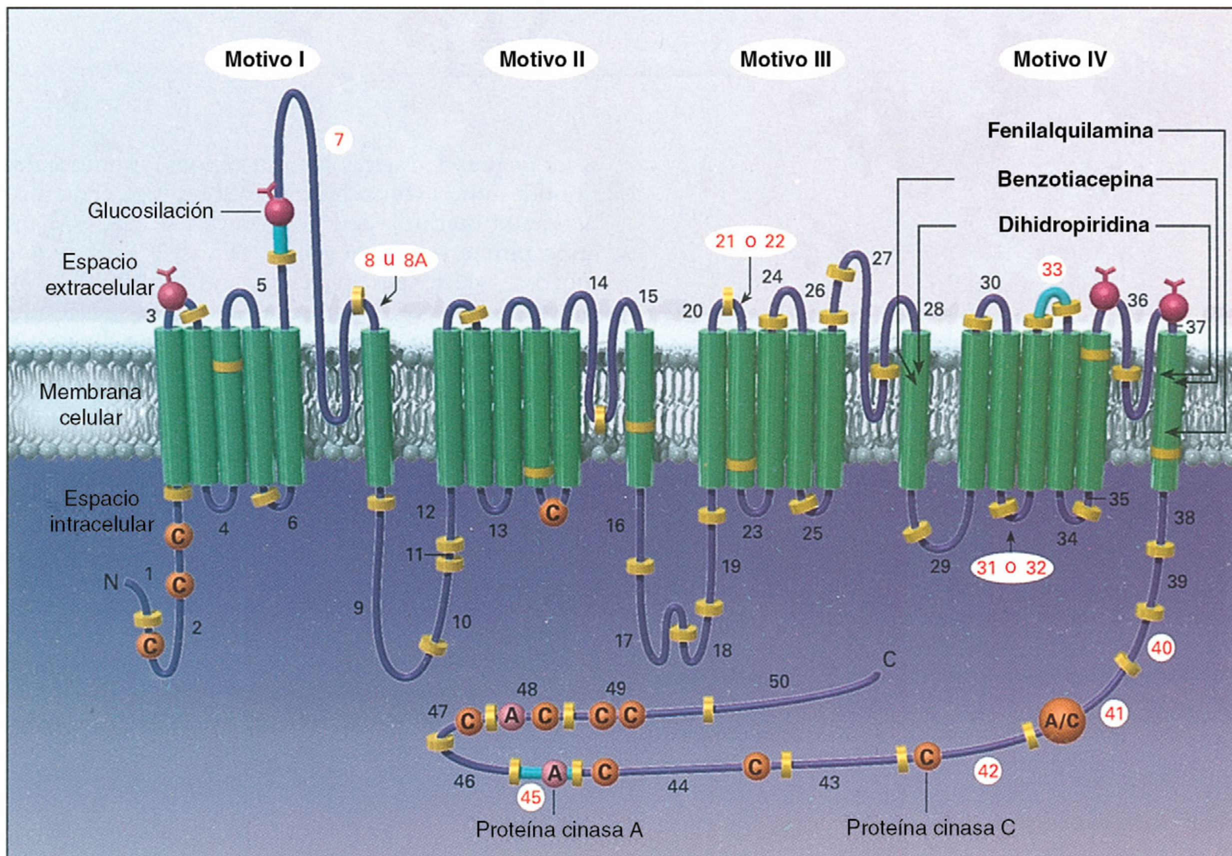


FIGURA 7-4 Disposición propuesta de la cadena polipeptídica del canal humano de calcio de tipo L que crea 12 subunidades. Los cuatro motivos –I, II, III y IV– son repetitivos y cada uno se compone de seis posibles segmentos transmembranarios. Tanto el aminotérmino como el carboxitérmino apuntan al citoplasma. Los anillos separan segmentos codificados por exones numerados. Se muestran los segmentos transmembranarios codificados por segmentos alternativos 8 y 8A, 21 o 22, y 31 o 32. También se ilustran las secuencias codificadas por los exones invariables 7, 33 y 45, sujetos a corte y empalme constitucional. Los exones 40, 41 y 42 están sometidos a corte y empalme alternativo. Se muestran los posibles lugares de glucosilación y fosforilación en los que interviene la proteína cinasa C (C) y la proteína cinasa A (A), al igual que las áreas concretas de unión de los tres tipos de antagonistas del calcio: fenilalquilaminas (de tipo verapamilo), benzodiacepinas (de tipo diltiacem) y dihidropiridinas (de tipo nifedipino). *(Tomado de Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs.* N Engl J Med *1999;341:1448.)*

En segundo lugar, la subunidad β se une al eslabón citoplásmico entre los dominios I y II de la subunidad γ_1, reforzando de este modo la apertura del canal del calcio.[95]

Lugares de unión de los fármacos

Se conocen, como mínimo, tres lugares de unión para estos fármacos que suelen identificarse según el prototipo: verapamilo, nifedipino y diltiacem, respectivamente. Estos se conocen como lugares de unión *V*, o *fenilalquilamínico; N* o *DHP*, y *D* o *benzodiacepínico.* El lugar de unión N también se conoce como *lugar DHP* y se cree que a él se unen todas las DHP. Cada uno de los diferentes fármacos se une a los lugares especificados en los distintos dominios, pero ninguno lo hace a todos los poros de todos los dominios. Por consiguiente, el bloqueo del canal del calcio jamás puede resultar completo.

Canales del calcio: tipos L y T

La propiedad fundamental de los antagonistas del calcio es la inhibición selectiva del flujo de entrada del Ca^{2+}, portador de carga, en el momento en que el canal del calcio se torna permeable o «se abre». Para la terapéutica de los trastornos cardiovasculares existen, al menos, dos tipos de canales del calcio de interés: L y T. El canal más importante relacionado con el antagonismo farmacológico, el canal L regulado por voltaje (de acción prolongada y activación lenta), es bloqueado por todos los antagonistas conocidos del calcio. La función del canal L es fomentar la entrada de suficiente Ca^{2+} para iniciar la contracción a través de la liberación del calcio intracelular del retículo sarcoplásmico inducida por el calcio.

El canal T (transitorio) aparece con un potencial más negativo que el L y desempeña, probablemente, una importante misión en la despolarización inicial del tejido de los nódulos sinusal y AV. Este canal de calcio L se encuentra en el músculo liso vascular, en el músculo liso no vascular de muchos tejidos y en una serie de tejidos no contráctiles. El bloqueo del canal L explica las acciones farmacológicas de los antagonistas conocidos del calcio.

Propiedades farmacológicas de los antagonistas del calcio

EFECTOS FARMACODINÁMICOS

Pese a la diversidad estructural y diferencias en la unión, los antagonistas del calcio despliegan muchas acciones farmacológicas comunes e importantes; no obstante, existen diferencias relevantes entre los lugares de acción de las dihidropiridinas y de los demás antagonistas NDHP (tabla 7-3).

ACCIONES CARDIOVASCULARES PRINCIPALES DE LOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO

1. *Vasodilatación:* más acusada en los vasos arteriales y arteriolares que en las venas, incluida la vasculatura coronaria; las venas apenas se dilatan con los antagonistas del calcio.
2. *Efectos cronótropo y dromótropo negativo:* se dan en el tejido de conducción de los nódulos sinusal y AV (solo de los preparados NDHP).
3. *Efectos inótropos negativos:* se manifiestan en las células miocárdicas; en el caso de las DHP, este efecto se puede anular por la estimulación adrenérgica refleja que sigue a la vasodilatación periférica.

Clasificación de los antagonistas del calcio

La clasificación de los diversos antagonistas depende de sus acciones farmacodinámicas. Todas las DHP se unen a los mismos sitios de la subunidad α_1 y ejercen un efecto inhibitorio de Ca^{2+} mayor en el músculo

TABLA 7-3 Potencia vasodilatadora y efectos inótropos, cronótropos y dromótropos de los antagonistas del calcio

	AMLODIPINO	DILTIACEM	NIFEDIPINO	VERAPAMILO
Frecuencia cardíaca	↑/–	↓	↓	↓
Conducción por el nódulo sinusal	–	↓	–	↓
Conducción por el nódulo auriculoventricular	–	↓	–	↓
Contractilidad miocárdica	↓/–	↓	↓/–	↓↓
Activación neurohormonal	↑/–	↑	↑	↑
Dilatación vascular	↑↑	↑	↑↑	↑
Flujo coronario	↑	↑	↑	↑

↓, disminución; –, ningún cambio; ↑, aumento.
Modificado de Abernethy DR. Pharmacologic and pharmacokinetic profile of mibefradil, a T- and L-type calcium channel antagonist. *Am J Cardiol* 1997;80:4c-11c.

liso vascular que en el miocardio, lo que explica su propiedad común de selectividad vascular; así pues, su principal acción hemodinámica y terapéutica es la vasodilatación periférica y coronaria.

El nifedipino es el prototipo de DHP. La forma capsular de acción rápida produce una vasodilatación precoz, alivia la hipertensión y aborta los episodios de espasmo coronario. Sin embargo, la vasodilatación periférica inmediata ocasionada por esta formulación puede provocar una hipotensión importante y una activación adrenérgica refleja que suele ocasionar taquicardia y la estimulación de los sistemas simpático y renina-angiotensina. La introducción de DHP de acción verdaderamente prolongada –como el amlodipino o las formulaciones de liberación sostenida de nifedipino, felodipino o isradipino– ha reducido sustancialmente los síntomas motivados por los efectos vasodilatadores secundarios. Según una creencia generalizada, las DHP de acción corta, en particular el nifedipino, originaron la mayoría de los presuntos resultados clínicos negativos o adversos de muchos estudios antiguos.[95,97] Las DHP de segunda generación se diferencian por su semivida más larga, como ocurre con el amlodipino, o por su mayor selectividad vascular.

Aunque los preparados NDHP verapamilo y diltiacem se unan a sitios diferentes de la subunidad α_1, comparten numerosas propiedades. Los dos actúan sobre el tejido nodal (sinusal y AV) y combaten con eficacia las taquicardias supraventriculares. Ambos disminuyen la frecuencia de descarga sinusal. Estos fármacos inhiben más la contractilidad miocárdica que las DHP. De hecho, poseen menos selectividad vascular. El verapamilo y el diltiacem surten más efecto sobre el nódulo AV que sobre el sinusal, lo que quizá se deba a la dependencia de la frecuencia; por eso, acceden mejor a los lugares de unión cuando el poro del canal del calcio está abierto. Durante la taquicardia supraventricular, el canal del calcio y del nódulo AV se abre más veces, lo cual hace que el antagonista se una con mayor avidez e inhiba de un modo más específico el nódulo AV interrumpiendo el circuito de reentrada.

En cuanto a los efectos secundarios, como los antagonistas NDHP actúan menos sobre el músculo liso vascular, inducen menos reacciones vasodilatadoras adversas que las DHP. La taquicardia sinusal ocurre pocas veces, en parte por los efectos inhibitorios sobre el nódulo sinusal. El bloqueo AV de alto grado supone un riesgo si existe una enfermedad previa del nódulo AV o si se aplica tratamiento concomitante con otros fármacos que deprimen el nódulo AV, como los β-bloqueantes. Los antagonistas NDHP reducen más la función ventricular que las DHP. Además, el estreñimiento es un efecto secundario del verapamilo, rara vez del diltiacem, si bien este último puede causar edema periférico.

Selectividad vascular

El mecanismo celular de contracción del músculo liso vascular difiere del presente en el miocardio. Aunque la contracción del músculo liso vascular dependa, en última instancia, del calcio, es la cinasa de la cadena ligera de la miosina la que se activa con la calmodulina cálcica. Godfraind et al.[98] propusieron que la relación entre la vasodilatación y el inotropismo negativo de los prototipos de antagonistas del calcio representaban 10:1 para el nifedipino, 1:1 para el diltiacem y 1:1 para el verapamilo. Hay otras DHP con una selectividad vascular aún mayor, hasta de 1.000:1. Referidas al uso clínico, estas observaciones constituyen la base para clasificar los antagonistas del calcio en dos grupos: *DHP,* con el nifedipino y sus análogos, y *antagonistas NDHP,* con el verapamilo, el diltiacem y sus derivados.

Efectos no cardiovasculares

Pese a su gran actividad sobre el músculo liso vascular, los antagonistas del calcio poseen poco o ningún efecto en otros músculos lisos del organismo, como los de los bronquios, el intestino o el tracto urogenital. Estos preparados pueden relajar el músculo liso uterino y se han usado para tratar las contracciones prematuras, aunque en general se recomienda retirarlos antes del parto. Esta acción probablemente refleja variaciones en la estructura o función de los canales del calcio y de los distintos tejidos. Otro hecho crucial para la aplicación de los antagonistas del calcio en terapéutica es que el músculo esquelético no responde a los antagonistas convencionales del calcio. Por eso, la debilidad del músculo esquelético no representa un efecto secundario del bloqueo de los canales del calcio. La fuente principal de aumento del calcio mioplásmico en el músculo esquelético es la liberación del calcio del retículo endoplásmico activada por la despolarización. Así pues, solo el miocardio, no el músculo esquelético, responde a la entrada del calcio a través de los canales del calcio dependientes del voltaje; y el miocardio, no el músculo esquelético, experimenta un aumento del calcio contráctil que inhiben los antagonistas del calcio.

Farmacocinética

En cuanto a las interacciones farmacológicas, todos los antagonistas del calcio se metabolizan en el hígado a través de un sistema enzimático inhibido por la cimetidina, los antimicóticos azólicos y la disfunción hepática; la fenitoína y el fenobarbital aumentan la actividad de los antagonistas del calcio.

Indicaciones principales de los antagonistas del calcio

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Los diversos antagonistas del calcio actúan sobre las arteriolas periféricas y representan antihipertensivos eficaces para todo tipo de etnias y grupos etarios. Todas las DHP reducen las resistencias vasculares periféricas y ejercen, al parecer, un efecto diurético adicional mal entendido. El verapamilo y el diltiacem son vasodilatadores menos potentes; algunos creen que su efecto inótropo negativo contribuye al mecanismo antihipertensivo. En la tabla 7-4 se enumeran algunos estudios fundamentales sobre hipertensión en los que se emplearon antagonistas del calcio.

ANGINA DE PECHO

Los mecanismos antianginosos de los distintos antagonistas del calcio difieren, aunque estos fármacos comparten ciertas propiedades, del tipo de: 1) vasodilatación coronaria, sobre todo en la constricción coronaria inducida por el ejercicio, y 2) disminución de la poscarga como consecuencia del descenso de la presión arterial. En el caso del verapamilo y del diltiacem, es posible que el enlentecimiento del nódulo sinusal, con descenso de la frecuencia cardíaca no máxima inducida por el ejercicio y el efecto inótropo negativo, contribuyan al menor trabajo miocárdico.

Como dilatadores coronarios, los antagonistas del calcio actúan sobre un lugar del árbol coronario distinto del de los nitratos. En concreto, los antagonistas del calcio ejercen su actividad sobre los vasos de resistencia coronaria más pequeños, donde el tono es más alto y el efecto inhibitorio del calcio resulta más acusado. Los antagonistas del calcio revisten particular eficacia frente a la angina causada o exacerbada por el espasmo o la constricción coronaria, por ejemplo en la angina de Prinzmetal o la inducida por el frío. En una revisión de un gran número de estudios sobre antianginosos se concluyó que los antagonistas del calcio poseen una eficacia clínica muy parecida a la de los β-bloqueantes.[99]

TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR

A través de su acción inhibitoria del nódulo AV, el verapamilo y el diltiacem interrumpen el circuito de reentrada de las taquicardias supraventriculares y ayudan a abortarlas. Por otro lado, frenan la respuesta ventricular en la fibrilación auricular (FA) y se administran a veces en la FA crónica; las DHP no surten efecto en estas arritmias debido a su mínima actividad sobre los nódulos sinusal y AV.

PROTECCIÓN DESPUÉS DEL INFARTO

El verapamilo se encuentra registrado en los países escandinavos para la protección después del infarto de los pacientes con contraindicaciones para los β-bloqueantes. En los estudios Danish Verapamil Infarction Trials (DAVIT-1 y DAVIT-2) se documentó un discreto efecto protector de la mortalidad y de los episodios de isquemia cardíaca entre sujetos que habían sufrido un infarto de miocardio y no referían antecedentes de insuficiencia cardíaca.[100] Se ha demostrado que el diltiacem mejora a los sujetos con infarto y una función relativamente preservada del ventrículo izquierdo (VI), sin insuficiencia cardíaca.[101] En un estudio breve (2 semanas) sobre pacientes con infarto de miocardio sin onda Q que recibieron dosis altas de diltiacem, las tasas de isquemia e infarto recidivantes disminuyeron.[101]

Antagonistas del calcio específicos

VERAPAMILO

El gasto cardíaco y la fracción de eyección del VI no aumentan tanto tras la vasodilatación periférica inducida por el verapamilo como con las DHP, quizá por el efecto inótropo negativo y la disminución de la contractilidad causados por el verapamilo.

Farmacocinética

La semivida de eliminación del verapamilo, en los comprimidos habituales, suele ser de 3 a 7 h, pero se alarga mucho durante su administración prolongada y en los pacientes con insuficiencia hepática o renal. En caso de disfunción hepática importante hay que reducir la dosis del verapamilo en un 50 o un 75%. En caso de disfunción renal importante, por ejemplo ante un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, la dosis se debe reducir a la mitad. La biodisponibilidad solo alcanza del 10 al 20% (metabolismo hepático intenso de primer paso). El compuesto precursor y el metabolito hepático activo, el norverapamilo, se eliminan en un 75% por los riñones y en un 25% por el tubo digestivo. El verapamilo se une entre un 87 y un 93% a las proteínas.

Dosis

PREPARACIONES PARA ADMINISTRACIÓN ORAL

La dosis habitual de la preparación convencional es de 80 a 120 mg, tres veces al día. Durante el tratamiento oral prolongado hay que reducir el número de dosis diarias (metabolitos de norverapamilo). Existen preparaciones de liberación retardada (240 a 480 mg/día) que constituyen el régimen habitual.

ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

En las taquicardias supraventriculares por reentrada se puede administrar un bolo de 5 a 10 mg (0,1 a 0,15 mg/kg) durante 2 min y repetir de 15 a 20 min más tarde, si es necesario. Si la administración surte efecto, se puede suspender la dosis o mantener en 0,005 mg/kg/min durante unos 30 a 60 min, reduciéndola después. Para controlar la frecuencia ventricular en la FA se puede administrar verapamilo a razón de 0,005 mg/kg/min, aumentando la infusión según la necesidad, o bien en bolo i.v. de 5 mg, seguido de un segundo bolo de 10 mg, si fuera necesario. Ante una enfermedad miocárdica o en presencia de medicamentos que puedan causar interacción se puede infundir una dosis muy baja (0,0001 mg/kg/min) y ajustarla al alza según la respuesta ventricular. No obstante, para los casos con disfunción sistólica del VI se recomiendan fármacos más seguros que enlentecen el nódulo AV, como la digoxina y la adenosina.

TABLA 7-4 Características seleccionadas de estudios con antagonistas del calcio

ESTUDIO	FÁRMACOS USADOS	PACIENTES RECLUTADOS	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES
ALLHAT	Amlodipino frente a clortalidona y lisinopril	33.357	Hipertensión y un factor de riesgo para enfermedad arterial coronaria
INVEST	Verapamilo de liberación lenta ± trandolapril ± hidroclorotiacida frente a atenolol ± hidroclorotiacida ± trandolapril	22.576	Hipertensión y enfermedad arterial coronaria
CONVINCE	Verapamilo de liberación diferida frente a atenolol o hidroclorotiacida	16.602	Hipertensión y un factor de riesgo por enfermedad arterial coronaria
NORDIL	Diltiacem frente a diuréticos + β-bloqueantes	10.881	Hipertensión
STOP-2	Felodipino o isradipino frente a antihipertensivos convencionales	6.614	Hipertensión
INSIGHT	Nifedipino en un sistema terapéutico gastrointestinal frente a hidroclorotiacida + amilorida	6.321	Hipertensión y un factor de riesgo por enfermedad arterial coronaria
VHAS	Verapamilo frente a clorotiacida	1.414	Hipertensión
MIDAS	Isradipino frente a hidroclorotiacida	883	Hipertensión
ABCD	Nisoldipino frente a enalapril	470	Hipertensión y diabetes mellitus
NICS-EH	Nicardipino frente a triclorometiacida	429	Hipertensión y edad > 60 años
FACET	Amlodipino frente a fosinopril	380	Hipertensión y diabetes mellitus
CASTEL	Nifedipino frente a clonidina o atenolol + clortalidona	351	Hipertensión y edad > 65 años

ABCD, Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes; *ALLHAT,* Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack trial; *CASTEL,* Cardiovascular Study in the Elderly; *CONVINCE,* Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints; *FACET,* Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial; *INSIGHT,* International Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System Study-Intervention as a Goal in Hypertension Treatment; *INVEST,* International Verapamil Slow-Release/Trandolapril Study; MIDAS, Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study; *NICS-EH,* National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives; *NORDIL,* Nordic Diltiacem; *STOP,* Swedish Trial in Old Patients with Hypertension; *VHAS,* Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study.

Modificado de Eisenberg MJ, Brox A, Bestauwros AN. Calcium cannel blockers: an update. *Am J Med 2004;*116:35-43.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios comprenden cefalea, rubefacción facial, mareos y edema maleolar, cuya frecuencia es siempre menor que con las DHP. Hasta un tercio de los enfermos tratados con verapamilo sufre estreñimiento; el efecto inótropo negativo del verapamilo puede precipitar o exacerbar una ICC. Si se administra el verapamilo por vía i.v. aumenta el riesgo de hipotensión en los pacientes tratados con β-bloqueantes u otros vasodilatadores o que presentan una función cardíaca disminuida.

Contraindicaciones

Suponen contraindicaciones relativas del verapamilo por vía i.v. u oral la presencia de un síndrome del nódulo sinusal o de una enfermedad del nódulo AV. El uso eficaz de las preparaciones del verapamilo para administración oral en estas circunstancias puede exigir la colocación de un marcapasos. El verapamilo i.v. fomenta a veces la conducción anterógrada de los impulsos a través del tracto de derivación de los pacientes con un síndrome de Wolff-Parkinson-White y FA, con el consiguiente riesgo de una FA muy rápida e incluso de fibrilación ventricular. El verapamilo está contraindicado en la taquicardia ventricular con un complejo QRS ancho, debido a que la combinación de sus efectos inótropo negativo y vasodilatador periférico puede resultar mortal. Por último, el verapamilo no suele abortar las arritmias ventriculares ni debe emplearse en el seno de una disfunción ventricular izquierda moderada o grave o de una hipotensión grave.

Embarazo

La categoría C especifica el uso solo cuando el posible beneficio justifica el riesgo potencial para el feto; no existen estudios bien controlados.

DILTIACEM

El diltiacem se utiliza frente al mismo espectro de enfermedades cardiovasculares que el verapamilo: hipertensión, angina de pecho, prevención de la taquicardia por reentrada en el nódulo AV y control de la frecuencia en la FA aguda y crónica. El perfil de efectos secundarios es parecido, pero el estreñimiento es bastante menos habitual.

Farmacocinética

Más del 90% del diltiacem administrado por vía oral se absorbe y la biodisponibilidad se aproxima al 45% (metabolismo hepático de primer paso). La acción comienza a los 15-30 min y los efectos máximos ocurren al cabo de 1-2 h. La semivida de eliminación es de 4 a 7 h y la unión a las proteínas varía entre el 80 y el 90%. El diltiacem se acetila en el hígado hacia el metabolito activo desacetil diltiacem (40% de la actividad del compuesto precursor), que se acumula durante el tratamiento prolongado. Solo el 35% del diltiacem se excreta por los riñones; el resto lo hace por el tubo digestivo.

Dosis

La dosis habitual del diltiacem de acción corta es de 120 a 360 mg al día por vía oral, repartidos en tres o cuatro tomas. Las preparaciones de liberación lenta se administran una o dos veces al día. El diltiacem por vía i.v. (aprobado en las arritmias) se administra a razón de 0,25 mg/kg durante 2 min con monitorización electrocardiográfica (ECG) y de la presión arterial; si la respuesta es insuficiente, se repite la dosis de 0,35 mg/kg a los 15-20 min. El tratamiento agudo de saturación puede seguirse de la infusión de 5 a 15 mg/h.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios son escasos y se limitan a cefalea, mareos y edema maleolar en un número del 6 al 10% de los casos. Las preparaciones de liberación ampliada o retardada poseen un perfil de efectos secundarios aparentemente similar al del placebo. El diltiacem puede ocasionar una bradicardia sinusal o un bloqueo en el nódulo AV de primer grado o más alto. Conviene evitar este fármaco o reducir su dosis si el sujeto sufre una enfermedad del nódulo sinusal o AV. Este es un fármaco peligroso en la insuficiencia cardíaca con disfunción importante del VI (p. ej., fracción de eyección < 35%). En ocasiones, han aparecido dermatitis exfoliativa y erupción cutánea y los efectos secundarios del diltiacem i.v. se asemejan a los del verapamilo i.v.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones se parecen a las del verapamilo: disminución previa de la conducción por el nódulo sinusal AV, hipotensión, fracción de eyección reducida, insuficiencia cardíaca y FA asociada al síndrome de Wolff-Parkinson-White. Una fracción de eyección del VI inferior al 40% después de un infarto de miocardio constituye una contraindicación clara.[99]

Embarazo

La categoría C especifica el uso solo cuando el posible beneficio justifica el riesgo potencial para el feto; no existen estudios bien controlados.

DIHIDROPIRIDINAS

La acción terapéutica fundamental de las DHP es la dilatación arterial y arteriolar, responsable de su eficacia frente a la hipertensión y angina de pecho y frente a la angina de Prinzmetal o variante y el fenómeno de Raynaud. Los efectos inótropos negativos directos de las DHP son mínimos. El amlodipino es el antagonista del calcio preferido para los pacientes con una disminución importante de la función ventricular izquierda, porque, en las dosis habituales, no disminuye la contractilidad de este ventrículo. No existe ninguna evidencia clínica relevante del efecto de las DHP sobre el nódulo sinusal o AV; estos fármacos carecen de eficacia en las arritmias supraventriculares pero en la hipertensión o en la angina de pecho se combinan mejor con los β-bloqueantes que los antagonistas del calcio bradicardizantes, de modo que se reduce la preocupación por una conducción más lenta a través de los nódulos sinusal y AV.

Dihidropiridinas de primera generación

El prototipo de DHP es el nifedipino (por vía oral). Se absorbe enseguida, alcanzando las concentraciones sanguíneas máximas a los 20-45 min; sus efectos duran entre 4 y 8 h. Dada su corta semivida y las dificultades para controlar el grado de descenso de la presión arterial, casi nunca se administra la forma de acción corta. Hoy existen formulaciones de liberación retardada, preferidas por la mayoría de los médicos. Las dosis de estas últimas varían entre 30 y 90 mg, una vez al día.

Contraindicaciones y precauciones

Las formulaciones de acción corta suelen estar contraindicadas, debido al efecto hipotensor rápido observado en algunos pacientes.

Efectos secundarios

Las DHP carecen de efectos sobre los nódulos sinusal y AV, por lo que si la presión arterial disminuye en exceso puede ocurrir una taquicardia refleja. Las cefaleas se dan con cualquiera de los antagonistas del calcio, pero sobre todo con las DHP de primera generación.

Embarazo

La categoría C especifica el uso solo cuando el posible beneficio justifica el riesgo potencial para el feto; no existen estudios bien controlados.

ANTAGONISTAS DEL CALCIO DE SEGUNDA GENERACIÓN

En teoría, las DHP con mayor selectividad vascular –como felodipino, isradipino, amlodipino y nicardipino– deberían resultar más seguras que el nifedipino para combatir la angina o la hipertensión, sobre todo si se altera la función del VI. Estos fármacos ocasionan efectos adversos a los enfermos con ICC, pero el felodipino y el amlodipino parecen bastante seguros cuando disminuye la función ventricular izquierda.[102,103] De hecho, se ha comprobado que el amlodipino no surte efectos adversos ni tampoco beneficiosos, en comparación con un placebo, en los estudios de insuficiencia cardíaca Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE) y PRAISE-2. Estos compuestos constituyen las DHP preferidas cuando disminuye la función ventricular izquierda o existe una historia de insuficiencia cardíaca y deben su popularidad, entre otras cosas, a la administración de una sola dosis diaria.

El amlodipino no tiene una selectividad vascular mayor que el nifedipino pero sí una farmacocinética inusitada, con un inicio y un desacoplamiento lentos de la unión al sitio del canal del calcio y una semivida de eliminación prolongada.[104] En virtud de estas características farmacocinéticas y de la experiencia amplia y reciente con este fármaco en los estudios de angina y de hipertensión, el amlodipino se ha convertido en la DHP preferida por la mayoría de los médicos del hemisferio occidental.

Interacciones farmacológicas de los antagonistas del calcio

β-BLOQUEANTES

El verapamilo y el diltiacem contribuyen a la disminución de la actividad de los nódulos sinusal o AV y en el miocardio y, además, interaccionan,

a través de mecanismos hepáticos, con los β-bloqueantes metabolizados en el hígado, como el propranolol y el metoprolol. Es verdad que estos fármacos se han combinado con éxito con los β-bloqueantes para tratar la angina y la hipertensión, pero los clínicos deben vigilar los posibles efectos adversos graves cada vez que asocien un antagonista del calcio bradicardizante a un β-bloqueante.

DIGOXINA

El verapamilo eleva las concentraciones sanguíneas de digoxina al disminuir la excreción renal de esta última. La potenciación del bloqueo del nódulo AV resulta a veces grave e incluso mortal, si se administra verapamilo por vía i.v. a pacientes con una intoxicación digitálica.

DILTIACEM

En general, las interacciones farmacológicas del diltiacem se asemejan a las del verapamilo, pero el diltiacem posee un efecto ligero o despreciable sobre la concentración sanguínea de digoxina. Se puede asociar, con cuidado, a los β-bloqueantes si bien esta combinación no resulta, en principio, más eficaz que el diltiacem en dosis altas, según algunos estudios. La cimetidina aumenta la biodisponibilidad del diltiacem y también sus concentraciones plasmáticas (de un 50 a un 60%).

DIHIDROPIRIDINAS

La asociación entre las DHP y los β-bloqueantes es más segura que la de los antagonistas no dihidropiridínicos. En caso de disminución de la función ventricular izquierda, los efectos inótropos negativos sumatorios del β-bloqueante y de la DHP pueden precipitar una insuficiencia cardíaca manifiesta, aunque infrecuente; el amlodipino o el felodipino representan el antagonista preferido del calcio en estas situaciones.

Antagonistas del calcio y la controversia sobre su «seguridad»

A comienzos de 1995 se cuestionó la seguridad de todos los antagonistas del calcio después de un análisis retrospectivo sobre una formulación de nifedipino de acción corta que aparentemente aumentaba los infartos de miocardio de pacientes con un síndrome coronario agudo; sin embargo, se trataba de datos agrupados de todos los antagonistas. Los estudios prospectivos no corroboraron estos temores y, conforme los médicos han ido adquiriendo experiencia con los antagonistas NDHP de liberación retardada y las DHP de acción prolongada, como el amlodipino, este tema ha ido desapareciendo poco a poco. De hecho, en algunos estudios sobre antihipertensivos se han establecido la seguridad y el efecto beneficioso de estos fármacos.[95,97]

Durante el último decenio han surgido multitud de datos importantes y tranquilizadores sobre el uso de los antagonistas del calcio en pacientes con cardiopatía isquémica. El estudio Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) fue un estudio sobre 33.357 pacientes mayores de 55 años, con hipertensión y al menos otro factor de riesgo habitual para las cardiopatías. Se repartió al azar a los pacientes uno de estos cuatro regímenes antihipertensivos: clortalidona, un diurético; doxazosina, un α-bloqueante; amlodipino, un antagonista del calcio, y lisinopril, un IECA.[105] El grupo de doxazosina se clausuró de forma prematura debido al mayor riesgo cardiovascular; sin embargo, no se evidenciaron diferencias entre los grupos del diurético, el antagonista del calcio y el IECA al examinar la variable principal, es decir, la combinación de cardiopatía isquémica mortal e infarto de miocardio no mortal, ni la mortalidad por todas las causas.

En un segundo estudio, Valsartán Antihypertensive Long-term Use Evaluating (VALUE), diseñado específicamente para verificar la hipótesis de que el antagonista de los receptores de angiotensina, valsartán, se mostraría superior al amlodipino, con un mismo grado de control de la presión arterial (PA),[106] se vigiló durante una media de 4,2 años a un total de 15.245 pacientes mayores de 50 hasta acumular 1.450 episodios.[107] Los dos tratamientos redujeron la PA pero el basado en amlodipino controló mejor la PA, sobre todo al principio del estudio; se lograron cifras 4/2,1 mmHg más bajas que en el grupo de valsartán durante el primer mes y se obtuvieron valores 1,5/1,3 mmHg más bajos al cabo de 1 año. Aún más importante, la población de pacientes no evidenció manifestaciones de daño, y en el grupo de amlodipino hubo una tasa total de episodios ligeramente más baja, pero sin valor estadístico significativo: 810 pacientes del grupo de valsartán (25,5 por 1.000 pacientes/año) y 789 del grupo de amlodipino (24,7 por 1.000 pacientes/año). Además, al evaluar las variables secundarias, los infartos de miocardio sucedieron más ($P = 0{,}02$) en el grupo de valsartán que en el del amlodipino (fig. 7-5). Los autores propusieron la hipótesis de que las cifras más bajas de PA del grupo tratado con el antagonista del calcio explicarían la ausencia de superioridad del antagonista de los receptores de angiotensina, pero no parece que pudieran justificar la tasa significativamente menor de infartos.

En el estudio Comparison of Amlodipine Versus Enlapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) se aleatorizó amlodipino, enalapril o un placebo a 1.992 pacientes con EAC, confirmada mediante angiografía, que se encontraban *normotensos* en condiciones basales (PA media, 129/78 mmHg en ambos grupos).[108] La incidencia de episodios cardiovasculares representó un 23% en el grupo del placebo, un 20% en el de enalapril y un 17% en el de amlodipino, y los resultados de la PA en los dos grupos de tratamiento activo fueron significativamente menores que con el placebo. Este descenso obedeció exclusivamente a la revascularización coronaria y a la disminución de la angina, que no constituían criterios de valoración sólidos. No obstante, se apreció una tendencia no significativa al beneficio, al analizar los criterios de evaluación cardiovascular sólidos para los dos grupos de tratamiento, en comparación con el placebo. Aún más importante, ante los datos de Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) –donde se señala que el tratamiento intensivo de los pacientes diabéticos de alto riesgo hasta obtener una PA sistólica inferior a 120 mmHg podría no resultar beneficioso si se compara con un objetivo inferior a 140 mmHg[109]– la PA sistólica media solo se redujo en 4,5 mmHg con el tratamiento, es decir, las cifras de PA en el grupo de tratamiento seguían siendo más elevadas que el objetivo fijado en el estudio ACCORD.

Como suele ocurrir en la práctica clínica, a menudo se precisa un tratamiento combinado para lograr la PA deseada, lo que limita la posibilidad de generalizar los datos de estudios anteriores donde se investigaron monoterapias. En los estudios más recientes se ha tratado de solucionar el problema, comparando tratamientos combinados y predefinidos. Uno de estos estudios, en el que se evaluó la prevención de los episodios cardiovasculares con un régimen antihipertensivo de amlodipino, al que se agregó perindopril según la necesidad, en comparación con atenolol, al que se agregó bendroflumetiacida, según la necesidad, fue el estudio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). En él se investigó la eficacia de los antagonistas del calcio o de los β-bloqueantes como tratamiento de primera línea, asociados a un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), en comparación con un diurético, entre 19.257 pacientes hipertensos de 40 a 79 años con un alto riesgo cardiovascular.[110] El criterio principal de valoración consistió en una variable combinada de episodios coronarios mortales e infartos de miocardio no mortales. El 39% de los pacientes del grupo del antagonista del calcio recibía, al mismo tiempo, un inhibidor de SRAA, y el 49% de los del grupo β-bloqueante, un diurético. El estudio se clausuró antes de hora debido al aumento de los episodios cardiovasculares en el grupo del β-bloqueante. Los pacientes del grupo del antagonista del calcio presentaron menos episodios cardiovasculares (27,4 frente a 32,8 por 1.000 pacientes/año; riesgo relativo [RR]: 0,84), una mortalidad menor por todas las causas (13,9 frente a 15,5%; RR: 0,89), y, pese a no constituir una variable principal, una incidencia más baja de diabetes, consecuencia esta última de los efectos secundarios conocidos de los β-bloqueantes y los diuréticos tiacídicos. Contrariamente al hallazgo beneficioso observado con los antagonistas NDHP en el estudio ASCOT, en otro gran estudio sobre antagonistas dihidropiridínicos no se advirtió ningún beneficio, en comparación con la inhibición del SRAA. En el International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST)[111] se distribuyó al azar verapamilo o trandolapril a 22.576 pacientes con EAC y no se halló ninguna diferencia, en ninguno de los grupos, al examinar la variable principal: aparición de muerte por cualquier causa, primer infarto de miocardio no mortal o primer accidente cerebrovascular no mortal.

Una cuestión importante abordada de manera parcial en ASCOT es qué hacer cuando hay que empezar con varios fármacos a la vez debido al elevado riesgo cardiovascular del enfermo. En concreto, se desconoce qué fármaco debe añadirse a la inhibición del SRAA, que suele estar indicada en los enfermos diabéticos, en los que han sufrido un infarto de miocardio y en aquellos con una enfermedad cardiovascular

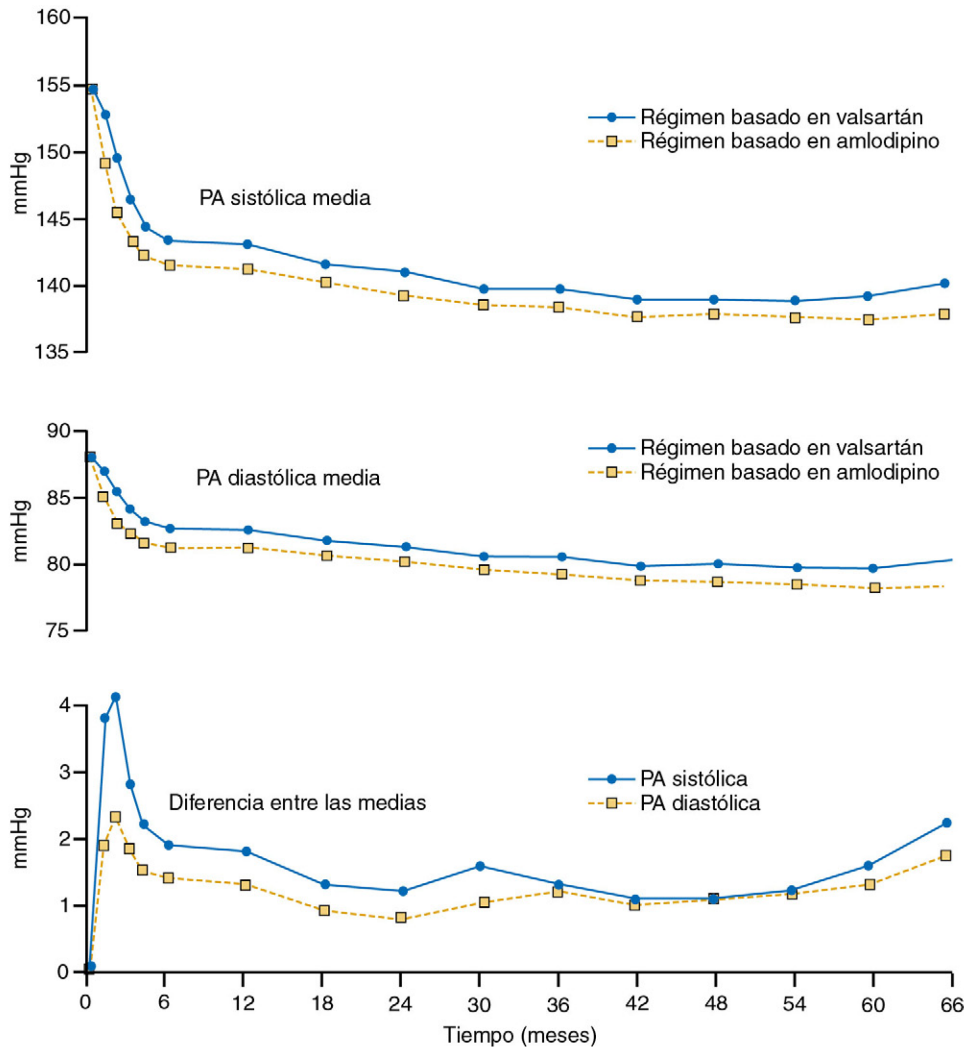


FIGURA 7-5 Presión arterial *(PA)* sistólica y diastólica y diferencias entre la PA de los grupos de tratamiento (valsartán y amlodipino) durante el seguimiento. La diferencia entre las PA de ambos grupos en el estudio Valsartán Antihypertensive Long-Term Use Evaluating (VALUE) resultó significativa ($P < 0{,}0001$) en cada tiempo y favoreció al régimen basado en amlodipino. Las diferencias globales en la PA sistólica llegaron a 2,23 mmHg (error estándar: 0,18); y las diferencias globales en la PA diastólica, a 1,59 mmHg (error estándar: 0,11). *(Modificado de Julius S, Kjeldsen V, Weber M, et al, for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartán or amlodipine: the VALUE randomised trial.* Lancet *2004;363:2024.)*

conocida. El estudio más amplio, donde se ha abordado este asunto, es el Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH),[112] donde se aleatorizó a 11.506 pacientes a un régimen de dos medicamentos. Los dos grupos incluían benacepril y en este estudio se comparó la adición del antagonista del calcio amlodipino frente al tratamiento diurético con la hidroclorotiacida. El criterio principal para valorar el estudio fue una combinación de muerte de origen cardiovascular, infartos de miocardio no mortales, accidentes cerebrovasculares no mortales, hospitalización por angina, reanimación tras una parada cardíaca súbita y revascularización coronaria. Los dos grupos alcanzaron los objetivos de PA, pero la asociación con el antagonista del calcio redujo un 2,2% el riesgo absoluto de la variable principal, en comparación con el régimen diurético (razón de riesgo instantáneo [HR]: 0,8; intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,72 a 0,9; $P < 0{,}001$; fig. 7-6).

En teoría, cabe el riesgo de que las DHP deterioren la función renal, sobre todo de los enfermos diabéticos. En contraste con los inhibidores del SRAA, los antagonistas del calcio dilatan preferentemente la arteriola aferente y empeoran, con ello, la función renal. Este hecho se examinó específicamente en el estudio Gauging Albuminuria Reduction with Lotrel in Diabetic Patients with Hypertension (GUARD),[113] donde se aleatorizó benacepril, junto con hidroclorotiacida o amlodipino a 332 pacientes hipertensos con una diabetes de tipo 2 y albuminuria; la vigilancia duró 1 año. Se trataba de un estudio de no inferioridad y la variable principal, el cociente urinario albúmina/creatinina, se tomó como índice de la albuminuria. La proteinuria remitió en ambos grupos, probablemente como reflejo del mayor control de la PA. Sin embargo, hubo un cambio próximo al 30%, favorable a la asociación entre el inhibidor de SRAA y el diurético, aunque estos datos se vieron atemperados por el descenso más rápido de la tasa de filtración glomerular (TFG) estimada en el grupo del diurético, lo que pudo sesgar los resultados. Los resultados conjuntos de los estudios GUARD y ACCOMPLISH dificultan todavía más el ajuste del tratamiento combinado por el médico, puesto que en el GUARD se advirtió una posible compensación: cuando se combinan una DHP y un AC, el descenso del riesgo cardiovascular ocurre a veces a expensas de la proteinuria. Dado el tamaño reducido del estudio y la progresión de la nefropatía, que genera confusión, este asunto merece una investigación más a fondo.

En cuanto al asunto particular sobre si el uso de una DHP en lugar de un preparado NDHP para tratar la hipertensión esencial, se han suscitado dudas acerca de la administración de las DHP de acción corta (nifedipino) y de los preparados NDHP (verapamilo, diltiacem) por pacientes con alto riesgo de infarto de miocardio a raíz de un estudio observacional efectuado en los años noventa.[114] En este estudio de casos y controles, los pacientes tratados con nifedipino, diltiacem o verapamilo experimentaron, sobre todo cuando se utilizaron las dosis altas, un riesgo de infarto mayor, que no se dio con otros antihipertensivos. Sin embargo, este hallazgo posiblemente se vea confundido por el uso mucho más frecuente de los antagonistas del calcio entre los pacientes con EAC sintomática, dada su capital misión como medicación antianginosa.[115]

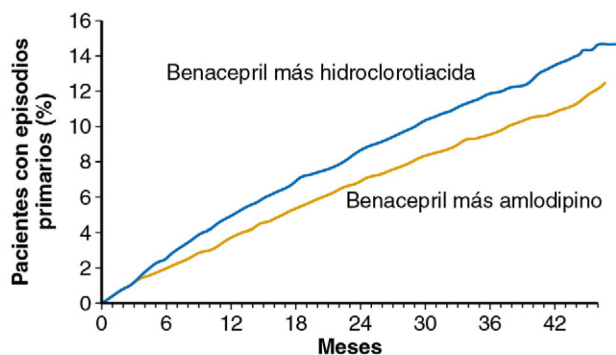


FIGURA 7-6 Morbilidad y mortalidad cardiovasculares con el tratamiento combinado. Los resultados principales del estudio Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) revelaron una diferencia significativa favorable al uso de benacepril-amlodipino en comparación con amlodipino-hidroclorotiacida. El descenso del riesgo relativo alcanzó un 20% (*razón de riesgo instantáneo:* 0,8; intervalo de confianza al 95%: 0,72 a 0,9; $P < 0,001$). *(Tomado de Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al, for the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients.* N Engl J Med *2008;359[23]:2417-2428.)*

Conviene señalar que el uso de DHP de acción prolongada no genera ningún tipo de preocupación, y que en varios estudios no se ha elevado el riesgo de infarto de miocardio entre los pacientes que recibieron tratamiento por hipertensión esencial. Los investigadores de INVEST examinaron en concreto el riesgo de los resultados cardiovasculares con el verapamilo de acción prolongada, frente al atenolol, en un subgrupo de pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y no advirtieron ninguna diferencia entre ambos.[116] Pese a la cautela que requiere la interpretación de los resultados de subestudios, estos datos, situados en el contexto de otras investigaciones, indican que los antagonistas NDHP resultan, como mínimo, tan eficaces como los β-bloqueantes.

En resumen, basándose en los estudios anteriores, hay una evidencia convincente de que las DHP son seguras y eficaces para la mayoría de los pacientes con un alto riesgo cardiovascular que precisan un mayor control de la PA o un tratamiento de la angina y que, en concreto, surten efecto en tratamientos combinados. Las dudas iniciales acerca de los riesgos de los antagonistas de acción corta no se han refrendado en los estudios contemporáneos con los fármacos de acción larga. En un metaanálisis sobre 27 estudios y 175.634 pacientes, los autores compararon las DHP con otros preparados o con un placebo entre pacientes hipertensos que, además, reunían otros factores de alto riesgo y hallaron que, si bien la razón de posibilidades (RP) para la insuficiencia cardíaca se elevaba (lo que podría reflejar el efecto secundario del edema pedio), la RP alcanzaba 0,96 ($P = 0,026$) para la mortalidad por todas las causas, *a favor* de las DHP, sin que el riesgo de infarto de miocardio se acrecentara en el subgrupo de pacientes con EAC.

β-bloqueantes

Los β-bloqueantes se concibieron, en un origen, como un gran avance[117,118] para tratar a los pacientes con angina de pecho o arritmias pero, además, surten efectos terapéuticos en muchos otros trastornos, como la hipertensión arterial, la miocardiopatía hipertrófica, la miocardiopatía congestiva,[119] el prolapso de la válvula mitral, la disección aórtica, la isquemia miocárdica silente, la migraña, el glaucoma, el temblor esencial y la tirotoxicosis.[117] Se han empleado con eficacia para tratar la angina inestable y reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular y de reinfarto no mortal de pacientes que sobreviven al IAM.[120] El bloqueo de los receptores β-adrenérgicos también constituye una modalidad potencial de tratamiento, junto con fibrinolíticos o sin ellos, para reducir la extensión de la lesión miocárdica y la muerte en la fase hiperaguda del infarto de miocardio.

Receptores β-adrenérgicos

Los efectos de las hormonas endógenas o de los fármacos exógenos dependen, en última instancia, de las interacciones fisicoquímicas con estructuras macromoleculares de las células llamadas *receptores.* Los agonistas interaccionan con el receptor y desencadenan la respuesta; los antagonistas interaccionan con el receptor, impidiendo la acción de los agonistas.

En el caso de las catecolaminas, la hormona circulante o el fármaco («primer mensajero») interacciona con el receptor específico situado en la cara externa de las células efectoras. El complejo fármaco-hormona/receptor activa, con la mediación de la proteína G (Gs), la enzima adenilato ciclasa de la cara interna de la membrana citoplásmica de la célula efectora, acelerando la formación intracelular del AMPc; a continuación, las proteína cinasas dependientes del AMPc («segundos mensajeros») estimulan o inhiben diversos procesos metabólicos o fisiológicos.[117,121,122] Los aumentos del AMPc intracelular inducidos por las catecolaminas suelen acompañarse de la estimulación de receptores β-adrenérgicos, mientras que la estimulación de los receptores α-adrenérgicos está mediada por la glucoproteína Gi y se acompaña de concentraciones más bajas de AMPc y posiblemente de aumento del GMP dentro de la célula. Estos efectos diferentes de los receptores pueden motivar la producción de acciones fisiológicas opuestas de las catecolaminas, según el sistema receptor adrenérgico que se active.

Casi todos los estudios sobre la acción de los receptores eludían, al principio, el paso inicial de unión y los pasos intermedios y examinaban la acumulación del AMPc o el paso final, es decir, el efecto fisiológico. Para estudiar la unión y la acción hormonal se han empleado agonistas o antagonistas radioactivos (radioligandos) que se unen y marcan los receptores.[123] La clonación de receptores adrenérgicos también ha mostrado indicios importantes de la función de los receptores.[124] La estructura cristalina del receptor β-adrenérgico humano se ha podido identificar.[125]

A diferencia del concepto antiguo del receptor adrenérgico como una entidad estática de la célula que se limita a iniciar la cadena de los acontecimientos, las nuevas teorías sostienen que los receptores adrenérgicos están sometidos a una amplia gama de influencias reguladoras, lo que determina un control dinámico de los receptores adrenérgicos o de su sensibilidad a las catecolaminas, o de ambos a la vez.[126] Es probable que las modificaciones en la concentración de los receptores intervengan mediando fluctuaciones fundamentales de la sensibilidad tisular a la acción farmacológica.[123,127] Estos principios podrían tener importantes implicaciones clínicas y terapéuticas. Así, el aumento aparente del número de receptores β-adrenérgicos y, en consecuencia, la supersensibilidad a los agonistas se podría inducir mediante una exposición prolongada a los antagonistas.[123,127] El tratamiento prolongado con bloqueantes de los receptores adrenérgicos reduce la ocupación de los receptores por las catecolaminas y aumenta el número de receptores disponibles.[127] Cuando se interrumpe de forma brusca el tratamiento con β-bloqueantes, aumenta el número de receptores sensibles listos para la estimulación por las catecolaminas endógenas. La estimulación adrenérgica resultante puede precipitar una angina de pecho inestable, un infarto de miocardio, o ambos.[128] Los polimorfismos específicos en los genes de los receptores β_1 y β_2 también podrían gobernar la respuesta farmacológica a los β-bloqueantes.[129]

Efectos en la angina de pecho

Ahlquist[130] comprobó que la inervación simpática del corazón determina la liberación de noradrenalina, que activa los receptores β-adrenérgicos de las células miocárdicas. Esta estimulación acelera la frecuencia cardíaca y aumenta la fuerza de contracción isométrica y la velocidad máxima de acortamiento de la fibra muscular, elevando el trabajo cardíaco y el consumo miocárdico de oxígeno.[121] La disminución de la presión y del volumen intraventricular inducida por el refuerzo de la contractilidad cardíaca, mediado por vía simpática,

tiende a disminuir el consumo miocárdico de oxígeno al mermar la tensión de la pared miocárdica (ley de LaPlace).[131] Pese a que no ocurre ningún incremento neto en la demanda miocárdica de oxígeno, esta normalmente se equilibra con el aumento de flujo sanguíneo coronario. Se cree que la angina de pecho ocurre cuando la demanda de oxígeno sobrepasa el aporte (es decir, cuando el flujo sanguíneo coronario está restringido por la ateroesclerosis coronaria).[132] Como las condiciones que precipitan los episodios de angina –ejercicio, estrés emocional, alimentos– aumentan la actividad cardíaca simpática, podría esperarse que el bloqueo de los receptores β-adrenérgicos del corazón aliviara los síntomas de angina. Sobre esta base se iniciaron los primeros estudios clínicos con los β-bloqueantes en la angina de pecho.[117]

Tres son los principales factores que contribuyen a los requerimientos miocárdicos de oxígeno del VI: *frecuencia cardíaca, presión sistólica* y *tamaño de la cavidad.* De todos ellos, la frecuencia cardíaca y la presión sistólica parecen importantes y el producto de la frecuencia cardíaca por la presión sistólica constituye un índice fiable para predecir la precipitación de angina en un caso concreto;[133] no obstante, la contractilidad miocárdica llega a revestir más importancia en momentos concretos.[134]

La reducción de la frecuencia cardíaca debida al bloqueo β posee dos consecuencias favorables: la PA disminuye, con lo que se reduce la demanda miocárdica de oxígeno, y el tiempo de llenado diastólico se alarga por la menor frecuencia cardíaca, con lo que mejora la perfusión coronaria.[134] El bloqueo β también reduce los incrementos de presión inducidos por el ejercicio, la velocidad de contracción cardíaca y el consumo de oxígeno para cualquier carga de trabajo (cuadro 7-1).[133] Después del tratamiento, la menor variabilidad en la frecuencia cardíaca, uno de los marcadores del control autónomo anómalo del corazón, o la baja tolerancia al esfuerzo predicen qué pacientes responderán mejor al bloqueo.[134] A pesar de sus efectos favorables sobre la frecuencia cardíaca, la supresión de la contractilidad miocárdica por los β-bloqueantes podría constituir el mecanismo fundamental de su actividad antianginosa.[134,135] La vasodilatación mediada por los receptores β_2-adrenérgicos de las arterias coronarias humanas sanas refuerza la perfusión coronaria y este efecto se altera en la ateroesclerosis intensa.[136]

Los estudios con perros han revelado que el propranolol reduce el flujo sanguíneo coronario.[137] Sin embargo, los estudios experimentales posteriores con animales indicaron que se produce un cortocircuito coronario inducido por los β-bloqueantes, que preserva el flujo sanguíneo hacia las regiones isquémicas, sobre todo en la zona subendocárdica.[138] En la especie humana, junto con el descenso del consumo miocárdico de oxígeno, los β-bloqueantes pueden disminuir el flujo sanguíneo coronario y aumentar las resistencias vasculares coronarias.[133] Sobre la base de la autorregulación coronaria, el descenso global de la demanda miocárdica de oxígeno con los β-bloqueantes podría ser causa suficiente del descenso del flujo sanguíneo coronario, que se tolera en clínica.[133]

Cuadro 7-1 Posibles mecanismos por los que los β-bloqueantes protegen al miocardio isquémico

- Reducción del consumo miocárdico de oxígeno, la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractilidad miocárdica
- Aumento del flujo sanguíneo coronario, el tiempo de perfusión diastólica (por el descenso de la frecuencia cardíaca), el flujo sanguíneo colateral y redistribución del flujo sanguíneo hacia las zonas isquémicas
- Prevención o atenuación de la rotura de la placa ateroesclerótica con la consiguiente trombosis coronaria
- Alteraciones en la utilización de los sustratos miocárdicos
- Disminución del daño microvascular
- Estabilización de las membranas celulares y lisosómicas
- Desplazamiento a la derecha de la curva de disociación de la oxihemoglobina
- Inhibición de la agregación plaquetaria
- Inhibición de la apoptosis miocárdica, que facilita la regeneración natural de las células

Tomado de Frishman WH. Alpha- and beta-adrenergic blocking drugs. En Frishman WH, Sonnenblick EH, Sica DA, editors: *Cardiovascular pharmacotherapeutics,* 2nd ed. New York, 2003, McGraw-Hill, pp 67-97.

Prácticamente todos los β-bloqueantes aumentan, en cierta medida, la capacidad de carga sin dolor de los pacientes con angina de pecho, al margen de que posean una actividad agonista parcial, bloqueen los receptores α-adrenérgicos, ejerzan efectos vasodilatadores directos, dispongan de actividad estabilizadora de la membrana o muestren propiedades β-bloqueantes generales o selectivas. Así pues, cabe concluir que su actividad obedece a una propiedad común: el bloqueo de los receptores β- adrenérgicos del corazón (tabla 7-5). Tanto el d- como el l-propranolol estabilizan la membrana, pero solo el l-propranolol ejerce un bloqueo β significativo. La mezcla racémica (d,l-propranolol) disminuye la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción de los perros, mientras que el isómero d apenas bloquea los receptores β-adrenérgicos. El d-propranolol, que dispone de actividad «membranaria» en la especie humana pero carece de propiedades β-bloqueantes, no ha aliviado, ni siquiera en dosis muy altas, la angina de pecho.[139]

La tolerancia al esfuerzo mejora con el bloqueo β, pero los incrementos de la frecuencia cardíaca y de la PA con el ejercicio se suprimen y el doble producto (presión sistólica multiplicada por la frecuencia cardíaca) que se alcanza con el dolor es menor que el obtenido durante la serie de control.[140] La disminución del doble producto cuando empieza el dolor (descenso de un 20% del valor de control) ocurre con diversos β-bloqueantes, probablemente por el descenso del gasto cardíaco y también de la perfusión coronaria. Así pues, pese a que la tolerancia al esfuerzo aumente con el bloqueo β, los pacientes se ejercitan menos de lo que cabría esperar. Quizá ello se deba a que los β-bloqueantes aumentan el tamaño del VI, produciendo una mayor tensión en su pared y aumentando el consumo de oxígeno para una PA dada.

Comparación con otros tratamientos antianginosos

En un metaanálisis de la experiencia con los estudios clínicos de los últimos 20 años, donde se compararon los β-bloqueantes con los antagonistas del calcio y los nitratos entre pacientes con angina de pecho estable, se comprobó que los β-bloqueantes reducen la angina de manera equivalente y se asocian a tasas de acontecimientos adversos similares o reducidos, en comparación con los antagonistas del calcio y los nitratos de acción prolongada.[68,140] Las tasas de mortalidad cardíaca y el infarto de miocardio no difirieron en grado significativo entre los β-bloqueantes y los antagonistas del calcio.

Angina de reposo y angina vasoespástica

La angina de pecho inestable puede obedecer a varios mecanismos, como el vasoespasmo coronario, los puentes miocárdicos y la trombosis, que aparentemente justifican la isquemia de un número importante de pacientes con angina inestable y de reposo.[68,117,133-142] Por eso, como los β-bloqueantes reducen sobre todo el consumo miocárdico de oxígeno pero no dilatan los vasos coronarios, es posible que no surtan un efecto completo cuando la angina obedece a alteraciones dinámicas del diámetro luminal coronario.[133] A pesar del posible peligro de la angina en reposo y vasoespástica, los β-bloqueantes se han empleado con éxito como monoterapia y asociado a vasodilatadores en la mayoría de los pacientes. Además, hay pruebas de que los β-bloqueantes reducen las cifras de proteína C reactiva, marcador inflamatorio de la mayor morbilidad y mortalidad cardiovasculares.[143]

Uso combinado de los β-bloqueantes con otros antianginosos en la angina de pecho

NITRATOS

Como ya se ha señalado, el tratamiento combinado con nitratos y β-bloqueantes quizá resulte más eficaz frente a la angina de pecho que el uso de cualquiera de estos preparados por separado.[117,142] Los efectos principales de los β-bloqueantes son el descenso de la frecuencia cardíaca en reposo y de la respuesta de la frecuencia al ejercicio. Los nitratos producen un aumento reflejo de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad porque disminuyen la PA; de aquí la enorme eficacia de la administración concomitante de β-bloqueantes, pues bloquea este incremento reflejo de la frecuencia cardíaca. De manera análoga, la preservación del flujo sanguíneo coronario en la diástole, con una frecuencia cardíaca reducida, resulta asimismo beneficiosa.[117] Entre los enfermos propensos a la insuficiencia miocárdica, que muestran



TABLA 7-5 Propiedades farmacodinámicas y efectos cardíacos de los β-bloqueantes

FÁRMACO	SELECTIVIDAD β_1 RELATIVA*	ASI	AEM	FRECUENCIA CARDÍACA EN REPOSO	FRECUENCIA CARDÍACA CON EL EJERCICIO	CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA EN REPOSO	PRESIÓN ARTERIAL EN REPOSO	PRESIÓN ARTERIAL CON EL EJERCICIO	CONDUCCIÓN AV EN REPOSO	EFECTO ANTIARRÍTMICO
Acebutolol	+	+	+	↓–	↓	↓	↓	↓	↓	+
Atenolol	++	0	0	↓	↓	↓	↓	↓	↓	+
Betaxolol	++	0	+	↓	↓	↓	↓	↓	↓	+
Bisoprolol[†]	++	0	0	↓	↓	↓	↓	↓	↓	+
Carteolol	0	+	0	↓–	↓	↓–	↓	↓	↓	+
Carvedilol[‡]	0	0	++	↓–	↓	↓–	↓	↓	↓–	+
Esmolol	++	0	0	↓	↓	↓	↓	↓	↓	+
Labetalol[§]	0	+	0	↓–	↓	↓–	↓↓	↓↓	↓–	+
Metoprolol	++	0	0	↓	↓	↓	↓	↓	↓	+
Nadolol	0	0	0	↓	↓	↓	↓	↓	↓	+
Nebivolol[¶]	++	0	0	↓	↓	↓–	↓	↓	↓	+
Oxprenolol	0	+	+	↓–	↓	↓–	↓	↓	↓–	+
Penbutolol	0	+	0	↓–	↓	↓–	↓	↓↓	↓–	+
Pindolol	0	++	+	↓–	↓	↓–	↓	↓	↓–	+
Propranolol	0	0	++	↓	↓	↓	↓	↓	↓	+
Isómero-d-propranolol[¶]	0	0	++	↓	–	↓–	–	–	↓–	+
Sotalol	0	0	0	↓	↓	↓	↓	↓↓	↓	+
Timolol	0	0	0	↓	↓	↓	↓	↓	↓	+

*La selectividad β_1 se da solo con concentraciones terapéuticas reducidas. Con las concentraciones más altas no se observa selectividad β_1.
†El bisoprolol está aprobado asimismo como antihipertensivo de primera línea en combinación con dosis muy bajas de un diurético.
‡El carvedilol posee actividad vasodilatadora periférica y actividad bloqueante α_1-adrenérgica adicional.
§El labetalol dispone de actividad bloqueante α_1-adrenérgica adicional y vasodilatadora directa.
¶El nebivolol cuenta con acciones complementarias que aumentan la vasodilatación dependiente del endotelio, al reforzar la actividad del óxido nítrico.
¶Efectos del d-propranolol con dosis muy superiores a las concentraciones terapéuticas en la especie humana; este isómero carece además de actividad β-bloqueante.
AEM, actividad estabilizadora de la membrana; *ASI*, actividad simpaticomimética intrínseca; *AV*, auriculoventricular; + +, efecto intenso; +, efecto moderado; 0, efecto nulo; ↓, reducción; –, ningún cambio.
Modificado de Frishman WH. *Clinical pharmacology of the β-adrenoceptor blocking drugs*, ed 2, Norwalk, CT, 1984, Appleton-Century-Crofts, p 15.

un ligero aumento de las calidades cardíacas con los β-bloqueantes, los nitratos contrarrestan esta tendencia al disminuir el tamaño de las cavidades en virtud de sus efectos venodilatadores periféricos. Cuando se administran nitratos, el aumento reflejo de la contractilidad mediado por el sistema nervioso simpático se suprime en presencia de los β-bloqueantes. De modo parecido, el incremento de las resistencias coronarias asociado a los β-bloqueantes mejora con el uso de nitratos.[117,142]

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Ciertos antagonistas del calcio (diltiacem, verapamilo) enlentecen también la frecuencia cardíaca e inhiben la conducción por el nódulo AV. El tratamiento combinado con β-bloqueantes y antagonistas del calcio aporta beneficios clínicos a los enfermos con angina de pecho que continúan con síntomas cuando se usa cualquiera de estos preparados en monoterapia.[144,145] El tratamiento combinado también puede causar efectos cardiovasculares adversos, como bloqueo cardíaco o depresión miocárdica excesiva, de modo que hay que seleccionar y observar atentamente a los pacientes que reciban este tipo de tratamiento.[144,145]

Estos dos tipos de fármacos poseen efectos hemodinámicos diferentes sobre la circulación (v. tablas 7-3 y 7-5), lo que facilita su asociación. Entre todas las combinaciones, la más sencilla es el bloqueo β sumado a una DHP, como el nifedipino. Las DHP no inhiben el nódulo sinusal ni el AV y, por eso, se prefieren a los preparados NDHP, como el verapamilo y el diltiacem, para su asociación con un β-bloqueante. Los β-bloqueantes antagonizan la propensión de las DHP hacia la taquicardia, por lo que no ocurren efectos aditivos sobre los nódulos sinusal o AV. Las DHP pueden participar del efecto antianginoso a través de la vasodilatación, incluida la coronaria. El bloqueo β solo debe asociarse a preparados NDHP, como verapamilo o diltiacem, tras sopesar los riesgos y establecer planes para la vigilancia del paciente. Los fármacos NDHP acarrean el riesgo de bradicardia extrema, bloqueo del nódulo AV o un efecto inótropo negativo importante. Los antagonistas del calcio de segunda generación –como amlodipino, felodipino, isradipino y nicardipino– se pueden asociar también fácilmente a los β-bloqueantes.

RANOLACINA

La ranolacina es una piperacina aprobada para el tratamiento de primera línea de la angina de pecho crónica en un comprimido de liberación diferida.[146] Este fármaco también se puede asociar a los β-bloqueantes para obtener un alivio antianginoso adicional,[147] pero no está aprobado en la angina inestable.

Trastornos asociados a la angina de pecho

ARRITMIAS

Los β-bloqueantes representan una modalidad importante de tratamiento de diversas arritmias cardíacas, sobre todo de pacientes con cardiopatía isquémica. Al principio se creía que los β-bloqueantes permitían tratar mejor las arritmias supraventriculares que las ventriculares, pero los estudios posteriores indican que probablemente no suceda tal cosa.[148] Los β-bloqueantes parecen muy valiosos en la prevención y el tratamiento de las taquiarritmias ventriculares que ocurren en el seno de la isquemia miocárdica, el prolapso de la válvula mitral, el síndrome hereditario de prolongación de QT y otros trastornos cardiovasculares, como las miocardiopatías.[148-153] Los β-bloqueantes se pueden asociar a la amiodarona con bastante seguridad y una acción antiarrítmica sinérgica,[154] así como a los cardioversores-desfibriladores implantables para disminuir la frecuencia de las descargas.[155]

HIPERTENSIÓN

El mecanismo antihipertensivo del bloqueo β se sigue debatiendo,[156] pero su efecto sobre la mortalidad cardiovascular global se asemeja al de otros grupos terapéuticos.[157] Al principio, los β-bloqueantes reducen la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco cae cerca de un 20%, pero la PA no disminuye porque la resistencia arteriolar se eleva de manera refleja. Las resistencias periféricas empiezan a disminuir en las primeras 24 h desde el comienzo del tratamiento con β-bloqueantes, de manera que la PA se reduce. Se ignora el mecanismo de este efecto hipotensor tardío, pero se ha atribuido a una inhibición de los receptores β-adrenérgicos presinápticos.[156] Otra posibilidad es que la inhibición del sistema renina-angiotensina explique la vasodilatación diferida.[156] Otros mecanismos antihipertensivos pasan por una acción central y el descenso de la liberación de renina.

SUPERVIVIENTES DE UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Los β-bloqueantes surten efectos beneficiosos sobre muchos determinantes de la isquemia miocárdica (v. cuadro 7-1 y capítulos 9 y 10).[120,133,158] Los resultados de los estudios de tratamiento prolongado, controlados con placebo, con ciertos β-bloqueantes en los supervivientes de un IAM revelan un efecto favorable sobre las tasas de mortalidad total; las tasas de mortalidad cardiovascular, incluidas las muertes cardíacas súbita y no súbita, y la incidencia de reinfarto no mortal. Los pacientes de estos estudios tenían, algunos de ellos, contraindicaciones relativas para el bloqueo β pero en apariencia seguían beneficiándose,[159] al igual que los pacientes diabéticos que también respondieron favorablemente.[160] Los resultados beneficiosos de los β-bloqueantes se explican por las actividades antiarrítmica y antiisquémica de estos preparados.[133,161] Se ha propuesto también que los β-bloqueantes disminuyen el riesgo de fisura de la placa ateroesclerótica con trombosis posterior.[162] Dos β-bloqueantes no selectivos, el propranolol y el timolol, están aprobados para reducir el riesgo de muerte de los supervivientes del infarto, si se inician entre 5 y 28 días después del episodio. El metoprolol y el atenolol, dos bloqueantes con selectividad β_1, están aprobados en la misma indicación y ambos se pueden administrar por vía i.v. en la fase hiperaguda del infarto de miocardio. Se han recomendado también los β-bloqueantes para reducir la extensión del daño miocárdico[163] y las muertes en la fase hiperaguda del infarto.[164,165] El α/β-bloqueante carvedilol está indicado para disminuir la mortalidad cardiovascular de pacientes clínicamente estables que hayan sobrevivido a la fase aguda del infarto de miocardio y presenten una fracción de eyección ventricular izquierda inferior al 40% más insuficiencia cardíaca, sintomática o no.[166] El atenolol por vía i.v. y oral ha reducido de forma discreta pero eficaz las tasas iniciales de mortalidad cuando se administra en la fase hiperaguda del infarto de miocardio.[164] El atenolol y el metoprolol disminuyen las tasas de mortalidad temprana por infarto en un 15%,[164,165] efecto que mejora si el bloqueo β se asocia al tratamiento trombolítico.[167] A pesar de todas las pruebas sobre la utilidad de los β-bloqueantes en los pacientes que sobreviven a un infarto de miocardio,[163] se siguen intrautilizando de manera considerable en la práctica clínica.[168] Los β-bloqueantes no deben administrarse a los pacientes que acuden al médico por un infarto de miocardio y presentan signos de insuficiencia cardíaca, gasto cardíaco bajo o un mayor riesgo de shock cardiógeno.

ISQUEMIA MIOCÁRDICA «SILENTE»

Los investigadores han observado que no todos los episodios de isquemia miocárdica detectados en el ECG comportan síntomas detectables.[169] Con las técnicas de imagen por emisión de positrones se ha validado la teoría de que estos episodios isquémicos silenciosos son indicativos de una isquemia miocárdica verdadera.[170] Si se compara con la isquemia sintomática, se ignora la importancia pronóstica de la isquemia miocárdica silente que sucede durante el reposo con el ejercicio.

Los β-bloqueantes reducen la frecuencia y la cronología de los episodios de isquemia silente, detectados mediante monitorización ambulatoria del ECG, con el mismo éxito que la frecuencia de los episodios de isquemia dolorosa.[170-173]

Otros trastornos cardiovasculares asociados a la angina de pecho

Pese al amplio estudio de los β-bloqueantes en casos de angina de pecho, arritmias e hipertensión, se ha verificado también su seguridad en otras enfermedades cardiovasculares asociadas con angina.

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Los β-bloqueantes sin actividad agonista parcial han resultado eficaces frente a la miocardiopatía hipertrófica.[117,174,175] Estos preparados reducen

la disnea, la angina y el síncope.[158,176] Los β-bloqueantes también disminuyen el gradiente de presión intraventricular en reposo y con el ejercicio.

El gradiente de presión del flujo de salida no es la única anomalía de la miocardiopatía hipertrófica; la pérdida de distensibilidad ventricular, que impide el funcionamiento normal del VI, reviste más importancia. Con métodos invasivos o no invasivos se ha comprobado que el propranolol mejora la función ventricular izquierda en este estado.[177] Este fármaco también induce cambios favorables en la distensibilidad ventricular al tiempo que alivia los síntomas. Se ha aprobado el uso de propranolol en este trastorno, que puede combinarse con el antagonista del calcio verapamilo o la disopiramida si el enfermo no responde al β-bloqueante solo.

Los efectos hemodinámicos y sintomáticos saludables de los β-bloqueantes provienen de la inhibición de la estimulación simpática del corazón.[178] No hay ninguna prueba de que estos preparados modifiquen el proceso miocardiopático primario; muchos pacientes continúan o retornan a un estado sintomático grave y algunos fallecen a pesar de la administración de β-bloqueantes.[174,175]

MIOCARDIOPATÍA CONGESTIVA

La capacidad de las aminas simpaticomiméticas, administradas por vía i.v., para incrementar de forma inmediata la contractilidad miocárdica a través de la estimulación de los receptores β-adrenérgicos ha alentado la esperanza sobre el posible beneficio a largo plazo de los análogos de las catecolaminas (para administración oral) frente a la insuficiencia cardíaca grave. Sin embargo, las observaciones relativas a la regulación de los receptores adrenérgicos del miocardio y las anomalías de la estimulación del miocardio insuficiente, mediadas por los receptores β-adrenérgicos, han obligado a revisar de una manera crítica la validez científica de la estimulación sostenida de los receptores β-adrenérgicos.[179] La evidencia señala que el bloqueo de los receptores β-adrenérgicos, si se tolera, puede sufrir un efecto favorable sobre la miocardiopatía de base.[119,180]

La hiperactivación simpática es constante entre los pacientes con ICC y comporta una menor tolerancia al esfuerzo,[181] anomalías hemodinámicas[182] y una mayor mortalidad.[183] Los incrementos del tono simpático potencian el sistema renina-angiotensina y llevan a una mayor retención hidrosalina, constricción arterial y venosa y aumentos de la precarga y poscarga ventriculares.[180] Las concentraciones elevadas de catecolaminas aceleran la frecuencia cardíaca y producen vasoconstricción coronaria,[133] influyen negativamente en la contractilidad de las células miocárdicas[184] y causan una hipertrofia miocítica[185] y remodelación vascular. Las catecolaminas estimulan el crecimiento y provocan un estrés oxidativo de las células cardíacas con diferenciación terminal; estos dos factores desencadenan la muerte celular programada llamada *apoptosis*.[186] Por último, el exceso de catecolaminas acentúa el riesgo de muerte súbita de los pacientes con ICC, al influir de manera adversa en las propiedades electrofisiológicas del corazón con insuficiencia.[187]

Los estudios controlados con diversos β-bloqueantes en la miocardiopatía isquémica y no isquémica han revelado una mejoría de los síntomas, la función ventricular y la capacidad funcional y una menor necesidad de ingreso hospitalario.[119,188] En una serie de estudios clínicos controlados con placebo, en los que se administró el α/β-bloqueante carvedilol[119] y los preparados con selectividad β_1 bisoprolol y metoprolol,[189-191] la mortalidad de pacientes con una insuficiencia cardíaca con categoría funcional de II a IV de la New York Heart Association (NYHA) mejoró cuando el bloqueante se agregó a los diuréticos, los IECA y la digoxina. Se ha comprobado que, entre pacientes con insuficiencia cardíaca en clase II o III, el tratamiento inicial con un β-bloqueante, seguido de un IECA, resulta, como mínimo, tan eficaz como el comienzo del tratamiento con un IECA.[192]

Los mecanismos beneficiosos de los β-bloqueantes se desconocen todavía. Entre los posibles mecanismos de acción en la insuficiencia cardíaca crónica se encuentran la suprarregulación de la expresión anómala de los receptores β-adrenérgicos del corazón[167,193] y la mejora del funcionamiento anómalo de los barorreceptores, efecto que puede inhibir las eferencias simpáticas excesivas.[180] Se ha indicado que el tratamiento prolongado con β-bloqueantes mejora la contribución de la aurícula izquierda al llenado del VI,[194] mientras que aumenta la concentración de los péptidos natriuréticos cardíacos.[195,196]

PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL

El dolor torácico atípico, las arritmias malignas y las anomalías inespecíficas del segmento ST y de la onda T están descritas en este trastorno. Los β-bloqueantes reducen el tono simpático y alivian, según se ha comprobado, el dolor torácico y las palpitaciones que experimentan muchos de estos pacientes, aparte de reducir la incidencia de arritmias potencialmente mortales y otras anomalías ECG.[197]

ANEURISMA DISECANTE

El bloqueo β contribuye decisivamente al tratamiento de la disección aórtica aguda. En la fase hiperaguda, los β-bloqueantes disminuyen la fuerza y la velocidad de la contracción miocárdica (dP/dT), de manera que frenan la progresión del hematoma disecante.[198] Es más, el bloqueo β debe iniciarse al mismo tiempo que el tratamiento antihipertensivo adicional (p. ej., nitroprusiato sódico), que puede ocasionar una taquicardia refleja y aumentar el gasto cardíaco, factores que agravan la disección. El bloqueo β se aplica por vía i.v. para disminuir la frecuencia cardíaca por debajo de 60 lpm. Una vez estabilizado el paciente –es decir, una vez controlada la frecuencia cardíaca y la PA, y cuando no se aprecie más dolor causado por la disección–, y siempre que se considere el tratamiento conservador a largo plazo, deben mantenerse los β-bloqueantes por vía oral para evitar la disección recidivante.[194]

SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

En un estudio controlado con placebo, la administración prolongada de un β-bloqueante redujo el riesgo de rotura espontánea de la aorta en el subtipo vascular del síndrome de Ehlers-Danlos.[199]

SÍNDROME X

Se ha propuesto que el síndrome X, un síndrome de dolor torácico que ocurre a menudo sin ninguna manifestación de enfermedad de las grandes arterias coronarias, se debe a una disfunción de las pequeñas arterias coronarias. El tratamiento del síndrome X sigue siendo, no obstante, en gran medida empírico y, en muchos casos, poco satisfactorio. Algunos investigadores han observado que los β-bloqueantes, más que los antagonistas del calcio y los nitratos, alivian los síntomas,[200] lo que hace pensar que podrían constituir la farmacoterapia inicial preferida frente al síndrome X.

Tratamiento perioperatorio de los pacientes de alto riesgo con cardiopatía isquémica

Los β-bloqueantes disminuyen el riesgo de isquemia perioperatoria[201,202] y de arritmias.[203] Basándose en estos estudios, algunas organizaciones nacionales han respaldado el uso perioperatorio de β-bloqueantes como práctica óptima.[204] No obstante, ciertas pruebas recientes hacen pensar que la administración sistemática de β-bloqueantes podría, en verdad, resultar perjudicial en algunos casos.[205] En estos momentos, las pruebas más sólidas respaldan su administración a dos grupos de pacientes: 1) los sometidos a cirugía cardiovascular con cardiopatía isquémica conocida o varios factores de riesgo para la misma, y 2) los sometidos a cirugía vascular que ya reciben β-bloqueantes por una enfermedad de esta naturaleza.[117,206,207] En la medida de lo posible, el β-bloqueante hay que administrarlo 1 mes antes de la operación cardíaca y ajustar su dosis para obtener una frecuencia de 60 lpm; esta medicación se mantendrá durante 1 mes después de la cirugía.[117]

Diferencias farmacológicas entre los β-bloqueantes

Se han sintetizado más de 100 β-bloqueantes y en clínica se usan más de 30 en todo el mundo.[117] La selectividad por dos subgrupos de la población de receptores β-adrenérgicos ha ocupado un lugar destacado en el desarrollo de los β-bloqueantes: receptores β_1-adrenérgicos del corazón y receptores β_2-adrenérgicos de la circulación periférica y de los bronquios.[208] Más controvertida ha resultado la introducción de β-bloqueantes con acciones bloqueantes de los receptores α-adrenérgicos, cantidades variables de actividad simpaticomimética intrínseca selectiva y no selectiva (actividad agonista parcial), actividad antagonista del calcio, actividad potenciadora del NO y efectos inespecíficos de estabilización de la membrana (tabla 7-6).[176] Además,

existen diferencias farmacocinéticas, de posible interés clínico, entre los β-bloqueantes.[208]

En EE. UU. se comercializan 16 β-bloqueantes frente a las enfermedades cardiovasculares: el *propranolol* para la angina de pecho, arritmias, hipertensión arterial, profilaxis de la migraña, temblor esencial, miocardiopatía hipertrófica y reducción del riesgo de mortalidad cardiovascular en los supervivientes del IAM; el *nadolol* para la hipertensión y la angina de pecho; el *timolol* para la hipertensión y para reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular y de reinfarto no mortal en los supervivientes de un infarto y en forma tópica para el glaucoma; el *atenolol* y el *metoprolol* para la hipertensión y la angina y en formulaciones i.v. y oral para disminuir el riesgo de mortalidad cardiovascular en los supervivientes del infarto; el *penbutolol,* el *bisoprolol,* el *nebivolol,* el *pindolol* y el *carvedilol* para la hipertensión; el *betaxolol* y el *carteolol* para la hipertensión y en forma tópica para el glaucoma; el *acebutolol* para la hipertensión y las arritmias ventriculares; el *esmolol* por vía i.v. para las arritmias supraventriculares; el *sotalol* para las arritmias auriculares y ventriculares, y el *labetalol* para la hipertensión y en forma i.v. para las urgencias hipertensivas.[167,168,176,209-213] El carvedilol, el metoprolol y el bisoprolol están aprobados para su uso clínico como tratamiento de la ICC.

A pesar de la enorme experiencia clínica con los β-bloqueantes no se ha realizado ningún estudio que señale alguna ventaja o inconveniente mayor de un preparado, frente a otro, para el tratamiento de las numerosas enfermedades cardiovasculares. Si la dosis de un β-bloqueante se ajusta correctamente, puede resultar eficaz frente a las arritmias, la hipertensión o la angina de pecho (v. tabla 7-6).[176,208-212,214] Sin embargo, a veces un preparado surte más efecto que otro, a la hora de reducir las reacciones adversas de algunos pacientes y combatir situaciones concretas.[117]

POTENCIA

Los β-bloqueantes son inhibidores competitivos de la unión de las catecolaminas en los sitios de los receptores β-adrenérgicos. La curva dosis-respuesta de las catecolaminas se desplaza a la derecha, es decir, para obtener la respuesta tisular se precisa una mayor concentración del agonista en presencia de los β-bloqueantes.[158] La potencia β_1-bloqueante se mide por la inhibición de la taquicardia producida por la isoprenalina o el ejercicio (el método más fiable en el organismo intacto) y varía según los compuestos.[158] Estas diferencias de potencia carecen de interés terapéutico, pero explican las distintas dosis que se requieren para obtener un bloqueo β eficaz al iniciar el tratamiento de pacientes o al cambiar de un preparado a otro.[208,215]

SELECTIVIDAD β_1

Los β-bloqueantes se clasifican como *selectivos* o *no selectivos* según su capacidad relativa para antagonizar las acciones de las aminas simpaticomiméticas en algunos tejidos (si la dosis es más baja que la requerida en otros lugares).[208,214,215] Administrados en dosis bajas, los bloqueantes con selectividad β_1, como acebutolol, betaxolol, bisoprolol, esmolol, atenolol y metoprolol, inhiben los receptores β_1-adrenérgicos del corazón y poseen menos influencia sobre los receptores β-adrenérgicos bronquiales y vasculares (β_2). Sin embargo, en dosis más altas, los bloqueantes con selectividad β_1 también bloquean los receptores β_2-adrenérgicos. En consecuencia, los preparados con selectividad β_1 podrían resultar más seguros que los fármacos no selectivos para los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva, puesto que sigue habiendo receptores β_2-adrenérgicos disponibles para la broncodilatación adrenérgica.[216] No obstante, aun los β-bloqueantes relativamente selectivos agravan el broncoespasmo de algunos enfermos, por lo que, en principio, no deben administrarse a los pacientes con una enfermedad broncoespástica activa.

Otra ventaja teórica es que, a diferencia de los β-bloqueantes no selectivos, aquellos con selectividad β_1 no bloquean, en dosis bajas, los receptores β_2-adrenérgicos que median en la dilatación arteriolar. Durante la infusión de adrenalina, los β-bloqueantes no selectivos pueden producir una respuesta presora al bloquear la vasodilatación mediada por los receptores β_2-adrenérgicos, puesto que los receptores vasoconstrictores β-adrenérgicos continúan operativos. Los preparados con selectividad β_1 no necesariamente inducen este efecto presor en presencia de la adrenalina y pueden disminuir las anomalías del flujo sanguíneo periférico. Es posible que si los receptores β_2-adrenérgicos se quedan desbloqueados y con capacidad de respuesta a la adrenalina, mejore la función de algunos pacientes con asma, hipoglucemia, hipertensión o enfermedad vascular periférica que reciben tratamiento β-bloqueante.[176,208,214]

ACTIVIDAD SIMPATICOMIMÉTICA INTRÍNSECA (ACTIVIDAD AGONISTA PARCIAL)

Ciertos β-bloqueantes poseen actividad simpaticomimética intrínseca (actividad agonista parcial) sobre los sitios de los receptores β_1- y β_2-adrenérgicos, o ambos. Esta propiedad de un β-bloqueante se identifica por una estimulación cardíaca ligera, que se bloquea con el propranolol.[176,208,211] Los β-bloqueantes con esta propiedad activan parcialmente el receptor β-adrenérgico, además de impedir el acceso de las catecolaminas naturales o sintéticas al receptor. La dicloroisoprenalina, el primer β-bloqueante sintético, ejercía una actividad agonista parcial tan intensa que no resultaba adecuada para su administración clínica.[118] Sin embargo, los compuestos con una menor actividad agonista parcial constituyen fármacos eficaces. Los efectos agonistas parciales de los β-bloqueantes, como el pindolol, se diferencian de los de los agonistas adrenalina e isoprenalina en que la respuesta farmacológica máxima que puede alcanzarse es pequeña, a pesar de una elevada afinidad para el receptor. Los fármacos con una actividad agonista parcial leve o moderada resultan, en principio, tan eficaces como los que carecen de esta propiedad para tratar las arritmias, la angina de esfuerzo y la hipertensión. Se sigue debatiendo si la presencia de una actividad agonista parcial en un β-bloqueante constituye una ventaja o un inconveniente global de la terapéutica[211]. Los preparados con actividad agonista parcial frenan menos la frecuencia cardíaca en reposo que el propranolol y el metoprolol, aunque el incremento de la frecuencia cardíaca con el ejercicio se suprime de forma análoga. Estos β-bloqueantes reducen las resistencias vasculares periféricas y probablemente disminuyen menos la conducción AV que los que carecen de estas propiedades.[211,217] Algunos investigadores sostienen que la actividad agonista parcial del β-bloqueante protege frente a la depresión miocárdica, las alteraciones desfavorables de los lípidos, el asma bronquial y las complicaciones vasculares periféricas, como las causadas por el propranolol.[211,217]

Las pruebas a favor de estas afirmaciones no son concluyentes y se precisarán estudios clínicos de carácter más definitivo para resolver el debate.

ACTIVIDAD α-ADRENÉRGICA

El labetalol es un β-bloqueante con propiedades antagonistas de los receptores α- y β-adrenérgicos y posee una actividad vasodilatadora directa.[158,176,218] Se ha demostrado que el labetalol tiene una potencia de 6 a 10 veces menor que la fentolamina sobre los receptores α-adrenérgicos, de 1,5 a 4 veces menor que el propranolol sobre los receptores β-adrenérgicos y de 4 a 16 veces menor sobre los receptores α-adrenérgicos que sobre los β.[158,176,218] Como ocurre con otros β-bloqueantes, trata con eficacia la hipertensión en la angina de pecho.[158,219] A diferencia de la mayoría de los β-bloqueantes, las acciones α-bloqueantes adicionales del labetalol reducen las resistencias vasculares y periféricas y ayudan a mantener el gasto cardíaco.[158,218] Se ignora si la actividad α-adrenérgica concomitante representa, en verdad, una ventaja para los β-bloqueantes.

El carvedilol es otro β-bloqueante con actividad β-bloqueante adicional. La relación entre el bloqueo α_1 y β es de 1:10. Miligramo a miligramo, el carvedilol es de 2 a 4 veces más potente que el propranolol, un β-bloqueante.[119] Además, el carvedilol podría ejercer acciones antioxidantes y antiproliferativas[119] y se ha utilizado para el tratamiento de la hipertensión y la angina de pecho; está aprobado para el tratamiento de la hipertensión y de los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática.[119,220]

EFECTO POTENCIADOR DEL ÓXIDO NÍTRICO

Un aspecto novedoso de la farmacología del antagonista con selectividad β_1 nebivolol es su capacidad para producir una vasodilatación dependiente del endotelio a través de la vía del NO. El nebivolol induce una vasodilatación actuando como agonista de los receptores β_3, que eleva la actividad del NO.[213] La actividad del NO también la acrecienta el nebivolol impidiendo la desactivación del mismo.[213] Los efectos



TABLA 7-6 Propiedades de diversos β-bloqueantes no cardioselectivos frente a los cardioselectivos y vasodilatadores

FÁRMACO	ASI	SEMIVIDA PLASMÁTICA (HORAS)	LIPOSOLUBILIDAD*	EFECTO DE PRIMER PASO	METABOLISMO HEPÁTICO/ EXCRECIÓN RENAL	UNIÓN A LAS PROTEÍNAS DEL PLASMA (%)	DOSIS HABITUAL EN LA ANGINA (OTRAS INDICACIONES)	DOSIS HABITUAL COMO TRATAMIENTO EXCLUSIVO DE LA HIPERTENSIÓN LEVE/ MODERADA
No cardioselectivos								
Propranolol (Inderal, Innopran)†‡	–	1-6	+++	++	Hígado	90	80 mg, dos veces al día por regla general (se pueden administrar 160 mg dos veces al día)	Comenzar con 10 a 40 mg, dos veces al día; dosis media de 160 a 320 mg/día, una o dos tomas
Inderal LA	–	8-11	+++	++	Hígado	90	80-320 mg cada día	80-320 mg al día
Inopran XL	–	8-11	+++	++	Hígado	90	No indicado	80-120 mg al acostarse
Carteolol (Cartrol)†	+	5-6	0/+	0	Riñón	20-30	No evaluado	2,5-10 mg en dosis única
Nadolol (Corgard)†‡	–	20-24	0	0	Riñón	30	40-80 mg cada día hasta 240 mg	40-80 mg/día hasta 320 mg
Penbutolol (Levatol)†	+	20-25	+++	++	Hígado	98	No investigado	10-20 mg/día
Sotalol (Betapace, Betapace AF)§	–	7-18, media de 12	0	0	Riñón	5	80-240 mg, dos veces al día, en dos tomas, frente a las arritmias ventriculares graves; hasta 160 mg, dos veces al día, en la fibrilación y aleteo auriculares	80-320 mg/día, media de 190 mg/día
Timolol (Blocadren)†	–	4-5	+	+	Hígado, riñón	60	10 mg, dos veces al día, después del infarto de miocardio	10-20 mg, dos veces al día
Cardioselectivos								
Acebutolol (Sectral)†	++	8-13	0		Hígado, riñón	15	400-1.200 mg/día, en dos tomas, para las extrasístoles ventriculares	400-200 mg/día; se puede administrar en dosis única
Atenolol (Tenormin)†‡	–	6-7	0	0	Riñón	10	50-200 mg cada día	50-100 mg/día
Betaxolol (Kerlone)†	–	14-22	++	++	Hígado, riñón	50	–	10-20 mg/día
Bisoprolol (Zebeta)†	–	9-12	+	0	Hígado, riñón	30	10 mg cada día (no en EE. UU.)	2,5-40 mg/día
Metoprolol (Lopressor, Toprol)†‡		3-7	+	++	Hígado	12	50-200 mg dos veces al día	100-400 mg/día, en una o dos tomas
Toprol-XL		Liberación lenta	+	++	Hígado	12	100-400 mg cada día	Como antes, una dosis
β-bloqueantes vasodilatadores								
No cardioselectivos								
Labetalol (Trandate, Normodyne)†	–	6-8	+++	++	Hígado, riñón (parcial)	90	Como en la hipertensión	300-600 mg/día, en tres tomas; dosis máxima de 2.400 mg/día
Pindolol (Visken)†	β_1, β_2	4	+	+	Hígado, riñón	55	2,5-7,5 mg tres veces al día (no en EE. UU.)	5-30 mg en dos tomas diarias
Carvedilol (Coreg)†¶	–	6	+	++	Hígado	95	Autorizado en EE. UU. y el Reino Unido en la insuficiencia cardíaca: hasta 25 mg, dos veces al día; empezar con una dosis baja	12,5-25 mg dos veces al día
Cardioselectivos								
Nebivolol (Bystolic)	–	6-10	++	++	Hígado, riñón	98	2,5-10 mg cada día	2,5-10 mg cada día

*Coeficiente de reparto entre octanol y agua (pH = 7,4, 37 °C), donde 0 es ≤ 0,5, + es 0,5 a 2, ++ es 2 a 10, y +++ es ≥10.
†Aprobado frente a la hipertensión por la Food and Drug Administration (FDA).
‡Aprobado frente a la angina de pecho por la FDA.
§Aprobado frente a las taquiarritmias ventriculares potencialmente mortales por la FDA.
¶Aprobado frente a la insuficiencia cardíaca por la FDA.
ASI, actividad simpaticomimética intrínseca; IM, infarto de miocardio; +++, efecto muy potente; ++, efecto potente; +, efecto moderado; 0, efecto nulo; –, efecto negativo.
Modificado de Opie LH, Yusuf S. Beta-blocking agents. En Opie LH, Gersh BJ, editors: *Drugs for the heart,* 5th ed. Philadelphia, 2001, WB Saunders, pp 1-32.

vasodilatadores del nebivolol mediados por el NO se dan sobre todo en las pequeñas arterias y contribuyen al efecto de este preparado sobre la PA.[213]

FARMACOCINÉTICA

Pese a que los β-bloqueantes, como grupo, poseen efectos terapéuticos similares, sus propiedades farmacocinéticas varían mucho.[176,215,221] Sus estructuras de anillos aromáticos diferentes explican las variaciones en la integridad de la absorción gastrointestinal, el grado de metabolismo hepático de primer paso, la liposolubilidad, la unión a las proteínas, la magnitud de la distribución dentro del organismo, la penetración cerebral, la concentración en el corazón, la velocidad de biotransformación hepática, la actividad farmacológica de los metabolitos y el aclaramiento renal del fármaco y sus metabolitos, que influyen en la actividad clínica de estos preparados en determinados casos.[176,208,215,221] Las características farmacocinéticas deseables de los β-bloqueantes se caracterizan, en general, por la ausencia de grandes diferencias individuales en la biodisponibilidad y el aclaramiento metabólico del fármaco y en una velocidad de eliminación de los tejidos activos lo suficientemente lenta como para facilitar un intervalo posológico prolongado.[176,208]

Los β-bloqueantes se pueden dividir según sus propiedades farmacocinéticas en dos grandes categorías: los que se eliminan mediante catabolismo hepático y tienden a mostrar semividas plasmáticas relativamente cortas, y los que se eliminan intactos por el riñón y suelen tener semividas más largas.[176] El propranolol y el metoprolol son ambos liposolubles, se absorben casi por completo en el intestino delgado y se metabolizan extensamente en el hígado. Suelen mostrar una biodisponibilidad más variable y semividas plasmáticas relativamente cortas.[176,214,215,221] La falta de correlación entre la duración de los efectos farmacológicos clínicos y la semivida plasmática permite administrar estos medicamentos entre una y dos veces al día.[208]

En cambio, los preparados como el atenolol y el nadolol son más hidrosolubles, se absorben de forma incompleta en el tubo digestivo y se eliminan intactos por los riñones.[209,210] Su biodisponibilidad tiende a variar menos en los pacientes con una función renal conservada y su semivida suele ser más larga, lo que permite aplicar una sola dosis al día.[209,210] Esta semivida más larga ayuda a los pacientes con problemas para el cumplimiento de una pauta posológica corta.[209]

Existen preparaciones de liberación sostenida y acción prolongada de propranolol y metoprolol. Se ha comprobado, a través de estudios, que el propranolol y el metoprolol de acción prolongada siguen una curva más suave de concentraciones plasmáticas diarias, comparable a la que se obtiene cuando se administran varias tomas de las formulaciones convencionales de liberación inmediata.[222,223] Además, existe una formulación de liberación diferida/sostenida de propranolol diseñada para combatir las elevaciones matutinas tempranas de la PA y de la frecuencia cardíaca asociadas a los ritmos circadianos.[224]

Las propiedades farmacocinéticas específicas de los distintos β-bloqueantes –metabolismo de primer paso, metabolitos activos, liposolubilidad y de unión a las proteínas– revisten interés clínico.[158] Cuando se toman por vía oral fármacos con un amplio metabolismo de primer paso, experimentan tal grado de biotransformación hepática que la cantidad que alcanza la circulación sistémica es bastante reducida.[176,208,215] Dependiendo de la magnitud de este primer paso, para obtener el mismo efecto clínico se necesita una dosis mayor del β-bloqueante por vía oral que por vía i.v.[214,215] Algunos β-bloqueantes se transforman en compuestos con actividad farmacológica (p. ej., acebutolol) más que en metabolitos inactivos.[221] El efecto farmacológico total depende de la cantidad administrada del fármaco y de sus metabolitos activos.[221] Las características de liposolubilidad de los β-bloqueantes se han asociado con su capacidad para concentrarse en el cerebro[176,208] y muchos efectos secundarios de estos preparados –como letargia, disminución de la conciencia y alucinaciones–, que no se han relacionado claramente con los β-bloqueantes, podrían obedecer a sus acciones sobre el sistema nervioso central.[208,210] Aun así, se sigue ignorando si los fármacos menos liposolubles producen menos reacciones adversas de este tipo.[209,210,225,226]

Ciertos polimorfismos genéticos modifican el metabolismo de algunos β-bloqueantes, como propranolol, metoprolol, timolol y carvedilol.[227] La diferencia en un codón de CYP 2D6 podría explicar el porcentaje significativo de variación interindividual en la farmacocinética del propranolol por los chinos.[227] Además, no se ha comprobado que el ejercicio surta efecto alguno en la farmacocinética del propranolol.[228]

Efectos adversos de los β-bloqueantes

La evaluación de los efectos adversos resulta compleja por la utilización de definiciones diferentes de los mismos, las poblaciones de pacientes examinadas, las características de diseño de los estudios y los diversos métodos de recogida y notificación de los efectos secundarios adversos en los estudios.[229,230] En conjunto, los tipos y frecuencias de efectos adversos atribuidos a los diferentes β-bloqueantes parecen similares.[229,230] Los perfiles de los efectos adversos se asemejan a los descritos con los tratamientos placebo asociados, lo que atestigua el margen notable de seguridad de estos fármacos.

Los efectos adversos de los β-bloqueantes constituyen una exageración de las acciones terapéuticas cardíacas normales y ocasionan una bradicardia excesiva, bloqueo del nódulo AV y un inotropismo negativo exagerado. Todos los β-bloqueantes tienden a inducir broncoespasmo y las dosis bajas de los preparados con selectividad β_1 son las menos nocivas. La frialdad en las extremidades se da con los preparados selectivos y no selectivos,[231] pero aquellos con actividad simpaticomimética intrínseca podrían comportar una temperatura cutánea ligeramente mejor que la del propranolol, al menos según un estudio de administración a corto plazo.[232] Los efectos adversos de todos los β-bloqueantes sobre la circulación periférica posiblemente sean menos intensos de lo que se imaginaba.[233]

La fatiga es un efecto secundario habitual, sobre todo y una vez más, del propranolol, y disminuye con los fármacos con selectividad β_1 o los vasodilatadores, de manera que quizá intervengan mecanismos hemodinámicos centrales y periféricos.[234] En un estudio doble ciego no se advirtió ninguna diferencia entre los efectos del atenolol, un preparado con selectividad β_1, y el placebo,[231], pero los fisiólogos especializados en el ejercicio han detectado cierta alteración en el ejercicio máximo con todos los β-bloqueantes.

Los pacientes tratados con β-bloqueantes, en general varones maduros con enfermedad ateroesclerótica arterial, suelen referir impotencia.[235] En un estudio, el 11% de los pacientes hipertensos tratados con β-bloqueantes presentó disfunción eréctil, frente al 26% de los tratados con un diurético y el 3% de los tratados con un placebo.[236]

Las alteraciones de la calidad de vida, en particular con el propranolol,[237] se atribuyen en teoría a su liposolubilidad y penetración cerebral. Sin embargo, existe una gama de β-bloqueantes, distinta del propranolol, con propiedades farmacológicas distintas, que preserva la calidad de vida de los enfermos hipertensos.[238] Los efectos centrales de los β-bloqueantes resultan, a menudo, sutiles y no siempre se explican por la hipótesis de la penetración en los lípidos.[239]

Los β-bloqueantes surten efecto sobre distintos parámetros metabólicos, como la glucemia y los lípidos de la sangre. En un estudio prospectivo de cohortes sobre 12.550 sujetos hipertensos no diabéticos se comprobó que los β-bloqueantes aumentaban el riesgo de aparición de diabetes de tipo 2, hallazgo no observado con los diuréticos tiacídicos, los IECA o los antagonistas del calcio.[240] Este mayor riesgo de diabetes debe sopesarse frente a las ventajas confirmadas de los β-bloqueantes, que disminuyen el riesgo de episodios cardiovasculares en la cardiopatía isquémica. Se precisan estudios para averiguar si el uso de IECA, asociado a β-bloqueantes, podría contrarrestar los efectos adversos de los β-bloqueantes frente a la tolerancia a la glucosa.[241] Se ha comprobado que el carvedilol no modifica el control glucémico y mejora ciertos componentes del síndrome metabólico de los enfermos diabéticos, en comparación con el metoprolol.[220] De forma análoga, los β-bloqueantes sin actividad simpaticomimética intrínseca reducen las concentraciones del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad de los enfermos hipertensos de un 7 a un 10% y elevan las de los triglicéridos de un 10 a un 20%.[242] Estas pequeñas variaciones de los lípidos, inducidas por los β-bloqueantes, no parecen reducir los efectos beneficiosos del descenso de la PA sobre las tasas de morbilidad y mortalidad por cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular.

Contraindicaciones de los β-bloqueantes

Existen varias contraindicaciones absolutas, de tipo vascular, como la bradicardia intensa (frecuencia cardíaca < 40 lpm); el bloqueo previo de alto grado del nódulo AV (intervalo PR sin marcapasos funcionante > 0,24); la insuficiencia manifiesta del VI, salvo que se administre inicialmente el β-bloqueante en dosis bajas y con supervisión si el paciente recibe ya diuréticos, digoxina y un IECA, y la enfermedad vascular periférica con isquemia en reposo. El broncoespasmo grave supone una contraindicación absoluta, incluso de los preparados con selectividad β; la depresión grave es otra contraindicación importante relativa, sobre todo del propranolol.[225]

Sobredosis

Se están describiendo, cada vez con más frecuencia, tentativas de suicidio y sobredosis accidentales de los β-bloqueantes. Estos fármacos son antagonistas farmacológicos competitivos, de modo que sus efectos potencialmente mortales –bradicardia, insuficiencia miocárdica e insuficiencia ventilatoria– se pueden combatir con la infusión inmediata de un β-agonista, como la isoprenalina o la dobutamina.[243] Cuando las catecolaminas no surten efecto, se han empleado glucagón i.v., amrinona o milrinona.[243] No se ha publicado la dosis recomendada de catecolaminas i.v. o de inhibidores de la fosfodiesterasa para tratar la sobredosis de β-bloqueantes; estos preparados se administrarán en la concentración farmacológica habitual hasta que se tenga la certeza de que la toxicidad de los β-bloqueantes ha revertido –reversión de los bloqueos cardíacos, de la bradicardia excesiva y de la represión miocárdica.

Hay que monitorizar la función cardiorrespiratoria durante al menos 24 h en una unidad de vigilancia intensiva, una vez que el paciente haya respondido al tratamiento de la sobredosis. En general, si el paciente se recupera, no aparecen secuelas tardías, pero hay que vigilar los signos cardíacos de la suspensión brusca de los β-bloqueantes.[243]

Retirada de los β-bloqueantes

Tras el cese repentino de un tratamiento prolongado con β-bloqueantes se han descrito exacerbaciones de la angina de pecho y, en ocasiones, IAM y muerte.[128] Las observaciones efectuadas en varios estudios de carácter aleatorizado y doble ciego han confirmado la realidad del síndrome de retirada del propranolol.[128,244] No está claro el mecanismo pero, según algunos indicios, este fenómeno de retirada podría obedecer a la producción de nuevos receptores β-adrenérgicos durante el período de bloqueo. Si se retira el β-bloqueante, esta mayor población de receptores β-adrenérgicos facilita una estimulación excesiva que reviste importancia clínica cuando se precisa un equilibrio fino entre el aporte y el consumo de oxígeno, como sucede en la cardiopatía isquémica. Otros mecanismos propuestos para la reacción de retirada son la mayor agregabilidad plaquetaria, la elevación en la actividad de las hormonas tiroideas y el incremento de las catecolaminas circulantes.[128] Los pacientes con insuficiencia cardíaca, con respuesta previa a este tratamiento, pueden manifestar problemas parecidos con la retirada de los β-bloqueantes.[245]

Interacciones farmacológicas

Los β-bloqueantes se utilizan a menudo para combatir otras enfermedades cardiovasculares y no cardiovasculares, y la lista de medicamentos con los que interaccionan es amplia (tabla 7-7).[230] La mayoría de las intervenciones notificadas se ha asociado al propranolol, el β-bloqueante mejor estudiado, y estos datos quizá no se apliquen necesariamente a otros principios farmacológicos del mismo grupo.

Modalidades más recientes para el tratamiento de la angina crónica

En los estudios clínicos del último decenio se han evaluado a fondo algunos antianginosos nuevos –ivabradina, nicorandil, trimetacidina y ranolacina–; aportan enfoques novedosos para modificar el desequilibrio entre aporte y demanda en la cardiopatía isquémica estable y reducir los síntomas anginosos. La ranolacina está aprobada en EE. UU. para tratar la angina, y la ivabradina, la trimetacidina y el nicorandil se usan mucho en otras regiones del mundo. Cada uno de ellos altera el equilibrio fundamental entre aporte y demanda de oxígeno a través de nuevos mecanismos de acción; por eso, proporcionan una actividad antiisquémica complementaria, que se suma a la de los antianginosos tradicionales (nitratos, β-bloqueantes y antagonistas del calcio).

Nicorandil

El nicorandil puede mejorar la isquemia a través de dos supuestos mecanismos de acción. El primero es la activación de los canales de potasio dependientes del trifosfato de adenosina (ATP), lo que dilata directamente las arterias periféricas y coronarias. Como los nitratos, el nicorandil también aumenta la relajación de las células musculares lisas y la vasodilatación a través de una mayor actividad del GMPc mediada por un nitrato. En el estudio Impact of Nicorandil in Angina (IONA) sobre 5.126 pacientes con angina estable, el tratamiento con nicorandil redujo significativamente, en un 17%, la variable principal de cardiopatía isquémica, muerte, infarto de miocardio o ingreso hospitalario no previsto por dolor torácico, en comparación con el placebo (13,1 frente a 15,5%; HR: 0,83; IC al 95%: 0,72 a 0,97; $P = 0{,}014$), si bien no se apreció ninguna diferencia en la tasa global de mortalidad (fig. 7-7).[246] Como ocurre con los nitratos, el tratamiento prolongado puede fomentar taquifilaxia, pero no hay tolerancia cruzada con los nitratos, de manera que se pueden asociar.

Ivabradina

La ivabradina, un inhibidor de la corriente I_f de las células del nódulo sinusal, reduce la frecuencia cardíaca en reposo y durante el ejercicio de los pacientes con ritmo sinusal pero carece de efectos hemodinámicos relevantes. En varios estudios de pequeño alcance sobre pacientes con angina crónica se ha comprobado que la ivabradina prolonga el intervalo sintomático de depresión del segmento ST durante la prueba de esfuerzo, en comparación con el placebo[247] y reduce de manera análoga los síntomas de angina y el consumo de nitroglicerina, en comparación con el atenolol.[248] En el estudio Morbidity-Mortality Evaluation of the I_f Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Disease and Left Ventricular Dysfunction (BEAUTIFUL) se investigó a cerca de 11.000 pacientes con una EAC y disfunción ventricular izquierda.[249] En comparación con el placebo, la ivabradina redujo la frecuencia cardíaca media en reposo en 6 lpm, pero no mostró ningún efecto beneficioso global sobre la variable principal de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o ingreso por insuficiencia cardíaca reciente o progresiva (HR: 1; IC al 95%: 0,91 a 1,1; $P = 0{,}94$). En un subgrupo preespecificado de pacientes, con una frecuencia cardíaca en reposo de 70 lpm como mínimo, la ivabradina disminuyó los infartos de miocardio (HR: 0,64; IC al 95%: 0,49 a 0,84; $P = 0{,}001$) y la revascularización coronaria (HR: 0,7; IC al 95%; 0,52 a 0,93; $P = 0{,}016$). Entre los pacientes a los que se asignó la ivabradina hubo más que retiraron el medicamento del estudio por bradicardia que en el grupo del placebo (13 frente a 2%), pero la bradicardia resultó sintomática solo en el 21%.

La ivabradina se ha investigado en 6.558 pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática o una fracción de eyección del VI inferior al 35% y una frecuencia cardíaca en reposo superior a 70 lpm. Se aleatorizó a los pacientes el placebo o la ivabradina, que se ajustó hasta una dosis máxima de 7,5 mg dos veces al día. Durante el seguimiento de 23 meses, la ivabradina redujo la tasa de la variable principal, la mortalidad cardiovascular o los ingresos por insuficiencia cardíaca (24 frente a 29%; HR: 0,82; IC al 95%: 0,75 a 0,9; $P < 0{,}0001$). En total, el 5% de los pacientes tratados con ivabradina sufrió una bradicardia sintomática, frente al 1% de los del grupo placebo ($P < 0{,}0001$).[250]

Además de la bradicardia, los otros efectos secundarios más habituales son los fenómenos luminosos (fosfenos), descritos como un incremento pasajero del brillo visual, cefaleas y visión borrosa. La ivabradina no debe administrarse a pacientes con bloqueo AV de segundo grado o con una frecuencia cardíaca en reposo inferior a 50 lpm. La ivabradina está aprobada en Europa para el tratamiento de la angina estable crónica de pacientes con un ritmo sinusal normal que presenten una contraindicación o intolerancia a los β-bloqueantes. La dosis inicial recomendada es de 5 mg, dos veces al día, y se puede incrementar hasta 7,5 mg, dos veces al día. La dosis se debe reducir o el tratamiento se suspenderá ante una bradicardia persistente (menos de 50 lpm) o signos o síntomas de hipotensión.

TABLA 7-7 Interacciones medicamentosas de los β-bloqueantes

FÁRMACOS CARDÍACOS	FÁRMACOS CON INTERACCIÓN	MECANISMO	CONSECUENCIA	PROFILAXIS
Interacciones hemodinámicas				
Todos los β-bloqueantes	Antagonistas del calcio, sobre todo nifedipino	Hipotensión adicional	Riesgo de isquemia de miocardio	Control de la presión arterial, ajuste posológico
	Verapamilo o diltiacem	Inotropismo negativo adicional	Riesgo de insuficiencia miocárdica	Verificar la ICC, ajuste posológico
	Flecainida	Hipotensión	Verificar la función del ventrículo izquierdo y las concentraciones de flecainida	
	Simpaticomiméticos	Efectos antagonistas	Desaparición del beneficio clínico	Evitar los simpaticomiméticos
Interacciones electrofisiológicas				
Todos los β-bloqueantes	Verapamilo	Inhibición adicional de los nódulos sinusal y auriculoventricular	Bradicardia, asistolia, bloqueo cardíaco completo	Descartar un síndrome del nódulo sinusal, una enfermedad del nódulo auriculoventricular; ajuste posológico; descartar una insuficiencia ventricular izquierda previa
	Diltiacem	Inotropismo negativo adicional	Hipotensión exagerada	
Interacciones hepáticas				
Propranolol	Cimetidina	La cimetidina reduce el metabolismo del propranolol	Efectos exagerados del propranolol	Reducir las dosis de ambos fármacos
	Lidocaína	Flujo sanguíneo hepático bajo	Efectos exagerados de la lidocaína	Reducir la dosis de lidocaína
Metoprolol	Verapamilo	El verapamilo reduce el metabolismo del metoprolol	Efectos exagerados del metoprolol	Reducir la dosis de metoprolol
	Cimetidina	La cimetidina reduce el metabolismo del metoprolol	Efectos exagerados del metoprolol	Reducir las dosis de ambos fármacos
Labetalol	Cimetidina	La cimetidina reduce el metabolismo del labetalol	Efectos exagerados del labetalol y la cimetidina	Reducir las dosis de ambos fármacos
Carvedilol	Cimetidina	La cimetidina reduce el metabolismo del carvedilol	Efectos exagerados del carvedilol	Reducir las dosis de ambos fármacos
Interacciones antihipertensivas				
Todos los β-bloqueantes	Indometacina, otros AINE	La indometacina inhibe las prostaglandinas vasodilatadoras	Efecto antihipertensivo reducido	Omitir la indometacina; utilizar medicamentos alternativos
Medicamentos con interacciones inmunitarias				
Acebutolol	Otros medicamentos que alteren el estado inmunitario; procainamida, hidralacina, captopril	Riesgos teóricos de sumación de los efectos inmunitarios	Riesgo teórico de lupus o de neutropenia	Verificar los factores antinucleares y los neutrófilos; dosis bajas durante los tratamientos concomitantes

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; *ICC,* insuficiencia cardíaca congestiva.
Tomado de Frishman WH, Opie LH, Sica DA. Adverse cardiovascular drug interactions and complications. En Fuster V, Alexander RW, ÓRourke RA, editors: *Hurst's the heart,* 11th ed. New York, 2004, McGraw-Hill, pp 2169-2188.

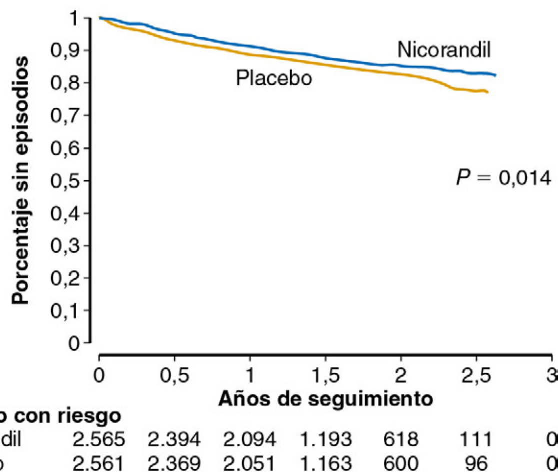


FIGURA 7-7 Reducción de la mortalidad por cardiopatía isquémica, infartos de miocardio no mortales o ingresos hospitalarios imprevistos con el nicorandil, en comparación con un placebo, entre pacientes con angina estable del estudio Impact of Nicorandil in Angina (IONA).

Ranolacina

MECANISMO DE ACCIÓN

Según se pensaba originalmente, la ranolacina, un derivado piperazínico, inhibía la oxidación parcial de los ácidos grasos y derivaba, de preferencia, el metabolismo cardíaco hacia la vía de la glucosa, una ruta metabólica más favorable. Los modelos de experimentación celular y animal posteriores revelaron que, en las concentraciones clínicas, la ranolacina no inhibe de manera significativa la oxidación parcial de los ácidos grasos, sino que más bien inhibe la fase tardía de la corriente de sodio (I_{Na} tardía).

En las condiciones fisiológicas normales, la I_{Na} tardía contribuye, en un porcentaje bastante pequeño, al aflujo total de sodio durante la repolarización cardíaca. En diversos estados patológicos, como la isquemia o la insuficiencia cardíaca, aumenta la I_{Na} tardía, con lo que se elevan las concentraciones citosólicas de sodio y, a continuación, de calcio a través del intercambiador de sodio y calcio.[251] Esta desregulación de la homeostasis del sodio y del calcio explica la sobrecarga citosólica de calcio, las alteraciones de la relajación diastólica, el incremento de la tensión parietal y el descenso del flujo sanguíneo coronario.[252] En modelos experimentales de isquemia inducida, insuficiencia cardíaca o aumento de las especies reactivas de oxígeno en células solitarias de

miocardio y corazones aislados se ha demostrado que la ranolacina inhibe preferentemente la corriente tardía de I_{Na}, disminuyendo la sobrecarga intracelular de sodio y calcio y mejorando, de esta manera, la función diastólica.[253-255]

La formulación de ranolacina de liberación diferida fue aprobada para tratar la angina estable, basándose en los resultados de tres estudios sobre pacientes con angina estable crónica. En los estudios Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina (MARISA)[256] y Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina (CARISA) se examinaron los efectos de diversas dosis de ranolacina sobre los parámetros de la prueba de esfuerzo con cinta sin fin de pacientes con angina crónica y un descenso documentado del seguimiento ST, así como angina con una carga de trabajo reducida.[256] En el estudio CARISA se aleatorizó la ranolacina (750 mg o 1.000 mg dos veces al día) o un placebo a 823 pacientes que recibían tratamiento de fondo con atenolol, amlodipino o diltiacem. El tratamiento con ranolacina incrementó en 24 s ($P = 0{,}01$) la duración total del ejercicio, en comparación con el placebo, durante la fase de concentración plasmática mínima, y prolongó el tiempo hasta la isquemia y el descenso del segmento ST. Es más, los pacientes, a los que se les había asignado ranolacina, refirieron menos episodios de angina y precisaron menos comprimidos de nitroglicerina por vía sublingual durante las 12 semanas del estudio (fig. 7-8).[257] No hubo diferencias llamativas en la frecuencia cardíaca ni la PA de los pacientes a los que se les había asignado ranolacina o placebo. En el tercer estudio sobre la angina estable, Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina (ERICA), se asignaron ranolacina (1.000 mg, dos veces al día) o un placebo, además del amlodipino (10 mg/día) a 565 pacientes con angina crónica. Comparada con el placebo, la ranolacina redujo de manera significativa, aunque discreta, la frecuencia de los episodios de angina (2,88 ± 0,19 episodios/semana con ranolacina frente a 3,31 ± 0,22 con placebo; $P = 0{,}028$) y el consumo semanal de nitroglicerina (2,03 ± 0,2 con ranolacina frente a 2,68 ± 0,22; $P = 0{,}014$).[258]

La eficacia y la seguridad de la ranolacina se examinaron en una población más amplia y clínicamente más inestable, la del estudio Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Cardiac Syndrome-Thrombolysis in Myocardial Infarction (MERLIN-TIMI 36), donde se aleatorizaron la ranolacina o el placebo, que se sumaron al tratamiento convencional, de 6.560 pacientes con un síndrome cardíaco agudo sin elevación de ST (SCA-SEST) con un riesgo moderado o alto. En conjunto, el tratamiento con ranolacina no redujo la variable principal de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio reciente o recidivante o isquemia recidivante. En concreto, al igual que otros antianginosos del tipo de nitratos y antagonistas del calcio, la ranolacina no modificó la mortalidad cardiovascular ni los reinfartos (12,9 frente a 13,7%; HR: 0,99; IC al 95%: 0,85 a 1,15; $P = 0{,}87$), pero redujo la isquemia recidivante (17,3 frente a 20%; HR: 0,87; IC al 95%: 0,76 a 0,99).[259] Entre los más de 3.500 pacientes con antecedentes de angina, reclutados en el estudio, la ranolacina redujo significativamente la isquemia recidivante (HR: 0,78; IC al 95%: 0,67 a 0,91), incluida la angina progresiva (HR: 0,77; IC al 95%: 0,59 a 1), y prolongó la duración del ejercicio a los 8 meses (514 frente a 482 s; $P = 0{,}002$).[260]

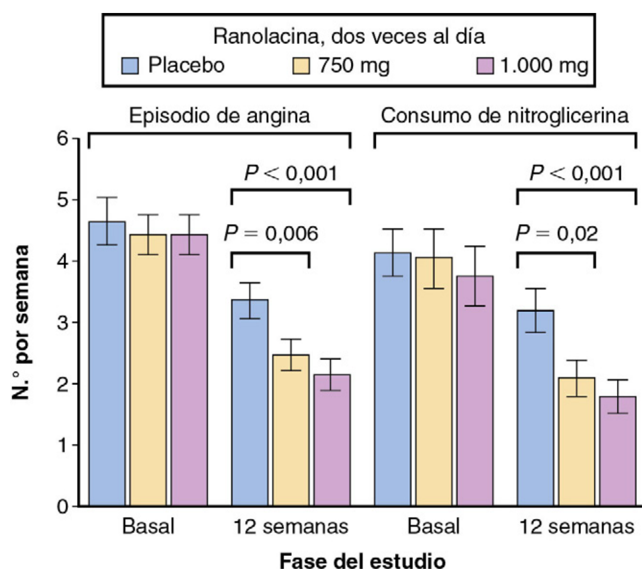


FIGURA 7-8 Reducción de la frecuencia de episodios de angina y de consumo de nitroglicerina por semana en el estudio Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina (CARISA), donde se comparó la ranolacina con un placebo entre pacientes con angina crónica que recibían tratamiento de fondo con 50 mg/día de atenolol, 5 mg/día de amlodipino o 180 mg/día de diltiacem.

OTROS USOS POTENCIALES DE LA RANOLACINA

Se siguen investigando algunos efectos adicionales y curiosos de la ranolacina. Los pacientes del estudio CARISA tratados con 1.000 mg de ranolacina ($P = 0{,}002$).[261], experimentaron una reducción absoluta y estadísticamente significativa, del 0,7% en las cifras de hemoglobina A1c, dato confirmado en el estudio MERLIN-TIMI 36, en el que los pacientes diabéticos tratados con ranolacina mostraron un descenso de HbA1c del 0,6% aproximadamente ($P < 0{,}001$).[262] El mecanismo de esta reducción no se entiende por completo, pero podría relacionarse con la inhibición de I_{Na} en el páncreas.

Están aumentando las pruebas de que la ranolacina ejerce acciones antiarrítmicas, pese a prolongar discretamente el intervalo QTc. En los modelos experimentales, la ranolacina suprime la posdespolarización temprana y reduce la dispersión de la repolarización transmiocárdica y otros fenómenos electrofisiológicos proarrítmicos.[263,264] Entre los 6.300 pacientes del estudio MERLIN-TIMI 36, sometidos a monitorización ECG continua durante 7 días en el período de la aleatorización, los tratados con ranolacina presentaron menos episodios de taquicardia ventricular de al menos ocho latidos (5,3 frente a 8,3%; $P < 0{,}001$), taquicardia supraventricular (44,7 frente a 55%; $P < 0{,}001$), FA de reciente comienzo (1,7 frente a 2,4%; $P = 0{,}08$), o pausas ventriculares de al menos 3 s (3,1 frente a 4,3%; $P = 0{,}01$).[265] Sin embargo, el potencial antiarrítmico de la ranolacina requiere una nueva validación a través de estudios clínicos prospectivos.

Trimetacidina

Se cree que la trimetacidina mejora el metabolismo miocárdico durante la isquemia, al inhibir la oxidación parcial de los ácidos grasos y mejorar la oxidación dependiente de la glucosa, que genera ATP de modo más eficiente en un entorno con escaso oxígeno. En los estudios clínicos sobre pacientes con angina se comprobó que la trimetacidina reducía los episodios sintomáticos semanales y prolongaba el intervalo anterior al descenso de ST en la prueba de esfuerzo, incluso entre los pacientes que recibían dosis máximas de los antianginosos tradicionales.[266]

La trimetacidina se ha investigado en pacientes del estudio European Myocardial Infarct Project-Free Radicals (EMIP-FR) que acudieron por IAM. La trimetacidina en bolo i.v., seguida de una infusión de 48 h, o el placebo se aleatorizaron a más de 19.000 sujetos. Los resultados globales no revelaron ninguna diferencia en las tasas de mortalidad a corto o largo plazo, si bien se advirtieron tendencias antagónicas al estratificar los resultados según que se administraran trombolíticos; los pacientes trombolizados presentaron una tendencia a una mayor mortalidad a corto plazo con la trimetacidina, en comparación con el placebo (11,3 frente a 10,5%; $P = 0{,}15$), pero los no tratados con trombolíticos tendieron a presentar un beneficio (14 frente a 15,1%; $P = 0{,}14$).[267]

Trombosis y cardiopatía isquémica

La hemostasia se basa en un delicado equilibrio entre los factores protrombóticos y antitrombóticos de la vasculatura. La hemostasia normal impide la hemorragia, pero estos mismos procesos pueden fomentar una trombosis patológica con obstrucción vascular.[268] La trombosis arterial depende, de ordinario, de procesos que ocurren en la pared vascular y están mediados por las plaquetas.[269] En concreto, en las arterias coronarias, la mayoría de los SCA obedecen a la rotura de una placa de ateroma con la consiguiente formación de un trombo. La rotura o la erosión de la placa expone el colágeno subendotelial, con lo que las plaquetas se adhieren al foco de lesión vascular; a continuación, ocurre una activación y agregación de las plaquetas (fig. 7-9).[268,269] La lesión vascular también se acompaña de la liberación del factor tisular, que activa la vía extrínseca de la cascada de la coagulación y favorece, en última instancia, la generación de trombina y el depósito de fibrina.[268]

El fibrinógeno crea puentes entre las plaquetas activadas y ayuda a estabilizar el trombo; el trombo de los episodios aterotrombóticos agudos puede obstruir parte o la totalidad del vaso.[270,271] El fibrinógeno se compone fundamentalmente de agregados plaquetarios, y el trombo, de agregados plaquetarios más un coágulo rico en fibrina generado a través de la cascada de la coagulación. Los trombos blancos, ricos en plaquetas, no suelen obstruir todo el vaso y se asocian, a menudo, con SCA sin elevación de ST. La progresión hacia el trombo completamente oclusivo, mediada por la cascada de la coagulación, implica la formación de un coágulo rojo, rico en fibrina, que se superpone al trombo blanco subyacente, rico en plaquetas, y suele observarse entre los pacientes con un infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST).[270,271] Los avances en el estudio de los mecanismos que regulan la trombosis han resultado capitales para desarrollar tratamientos antitrombóticos que inhiban las plaquetas *(antiagregantes)* o los factores de coagulación *(anticoagulantes)* a fin de prevenir los episodios aterotrombóticos recidivantes.[268]

Tratamiento antiagregante

En la actualidad, están aprobados tres grupos de antiagregantes plaquetarios para tratar o prevenir los episodios recidivantes de los pacientes con EAC: los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) 1, los antagonistas del receptor P2Y12 del difosfato de adenosina (ADP) y los inhibidores de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa. De hecho, hay otras categorías de fármacos con propiedades antiagregantes, como los inhibidores de la fosfodiesterasa (p. ej., cilostazol, dipiridamol, pentoxifilina), que no están indicados en clínica para prevenir los episodios recidivantes de los pacientes con EAC, pero que podrían resultar de utilidad en otros procesos aterotrombóticos (p. ej., enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular; v. capítulos 35 y 36). En este apartado se ofrecen detalles de los mecanismos de acción, indicaciones de uso, posología, efectos secundarios y contraindicaciones de los antiagregantes aprobados para prevenir los episodios isquémicos de los pacientes con manifestaciones de EAC.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Mecanismos de acción

El ácido acetilsalicílico se absorbe enseguida en los tramos altos del tubo digestivo y se asocia a una inhibición plaquetaria detectable en los primeros 60 min.[272,273] La semivida plasmática se aproxima a los 20 min y sus valores plasmáticos máximos se alcanzan en los primeros 30 a 40 min. Los preparados con recubrimiento entérico retrasan la absorción y sus concentraciones plasmáticas máximas se obtienen a las 3-4 h de la ingestión. El ácido acetilsalicílico ejerce sus efectos mediante una inactivación irreversible de la actividad COX de las sintasas 1 y 2 de la prostaglandina H (PGH), también conocidas como *COX-1* y *COX-2,* respectivamente.[272,273] Estas isoenzimas catalizan la conversión del ácido araquidónico en PGH_2, que actúa como sustrato para la generación de diversos prostanoides, entre ellos el tromboxano A_2 (TXA_2) y la prostaciclina (PGI_2; fig. 7-10). Para desplegar sus efectos, el ácido acetilsalicílico se difunde a través de la membrana celular y entra por un canal hidrófobo estrecho, que comunica la membrana celular con la bolsa catalítica de la enzima COX. El ácido acetilsalicílico acetila un residuo de serina (serina 529 de la COX-1 humana y serina 516 de la COX-2 humana) e impide al ácido araquidónico acceder al sitio catalítico de la enzima COX (fig. 7-11). Solo las dosis elevadas de ácido acetilsalicílico inhiben la COX-2, que posee efectos antiinflamatorios y analgésicos; las dosis bajas son suficientes para inhibir la actividad COX-1 y causar efectos antiagregantes plaquetarios.[272,273] Las células endoteliales vasculares y las plaquetas recién formadas (8-10% de las plaquetas circulantes) expresan COX-1 y COX-2, pero las plaquetas maduras solo expresan COX-1. Aún más importante, el TXA_2, un amplificador de la activación plaquetaria y un vasoconstrictor, deriva fundamentalmente de la COX-1 plaquetaria y es muy sensible a la inhibición por el ácido acetilsalicílico; la PGI_2 vascular, un inhibidor plaquetario y vasodilatador, proviene sobre todo de la COX-2 y no es tan sensible a la inhibición por las dosis bajas de ácido acetilsalicílico. Por eso, el ácido acetilsalicílico en dosis bajas bloquea, en última instancia y de forma preferente, la síntesis plaquetaria de TXA_2 y disminuye los procesos de activación y agregación plaquetaria mediados por las vías del receptor del tromboxano (TP). Dado que: 1) las plaquetas poseen una capacidad mínima para la síntesis de proteínas, y 2) el bloqueo de COX-1 inducido por el ácido acetilsalicílico es irreversible, se evita la síntesis de TXA_2 mediada por COX durante toda la vida de la plaqueta (aproximadamente de 7 a 10 días).[272,273]

El ácido acetilsalicílico también puede influir en la hemostasia y en las enfermedades cardiovasculares a través de mecanismos independientes de la producción de prostaglandinas. Aunque no se han definido bien, los efectos del ácido acetilsalicílico sobre la hemostasia,

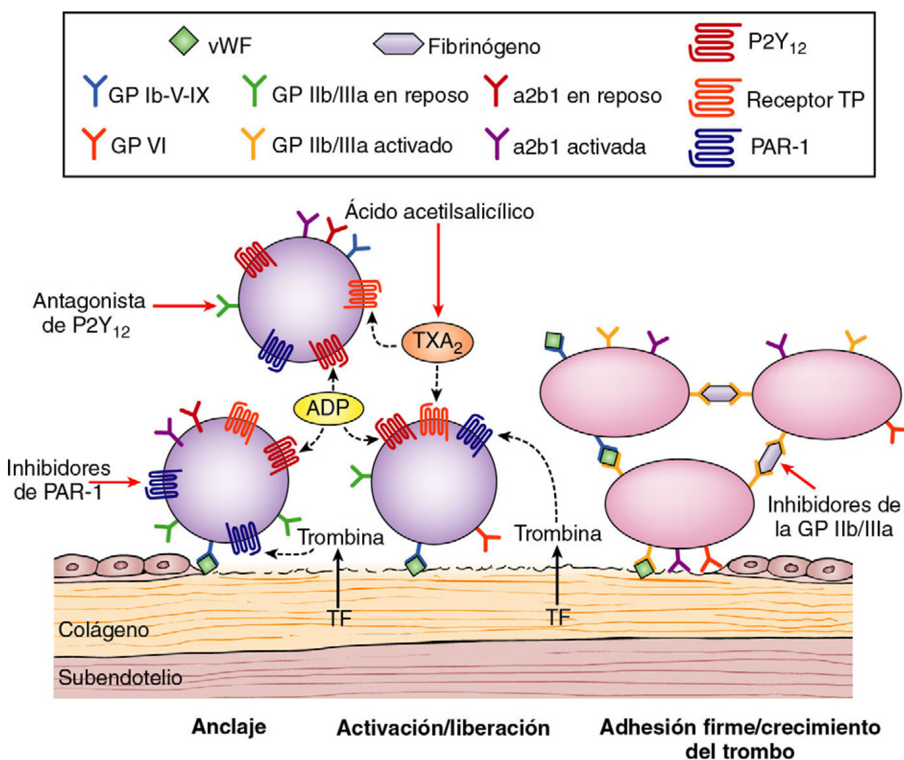


FIGURA 7-9 Trombosis mediada por las plaquetas. La interacción entre la glucoproteína *(GP)* Ib y el factor de von Willebrand *(vWF)* media en el anclaje plaquetario que facilita la interacción subsiguiente entre GP VI y el colágeno. Esto desencadena el desplazamiento de las integrinas a un estado de gran afinidad e inicia la liberación de difosfato de adenosina *(ADP)* y de tromboxano A_2 *(TXA_2)*, que se unen a los receptores $P2Y_{12}$ y del tromboxano, respectivamente. El factor tisular *(TF)* inicia la formación local de trombina, que contribuye a la activación plaquetaria a través de su unión al receptor activado por la proteasa plaquetaria *(PAR-1)*. *(Tomado de Angiolillo DJ, Ueno M, Goto S. Basic principles of platelet biology and clinical implications.* Circ J *2010;74:597-607.)*

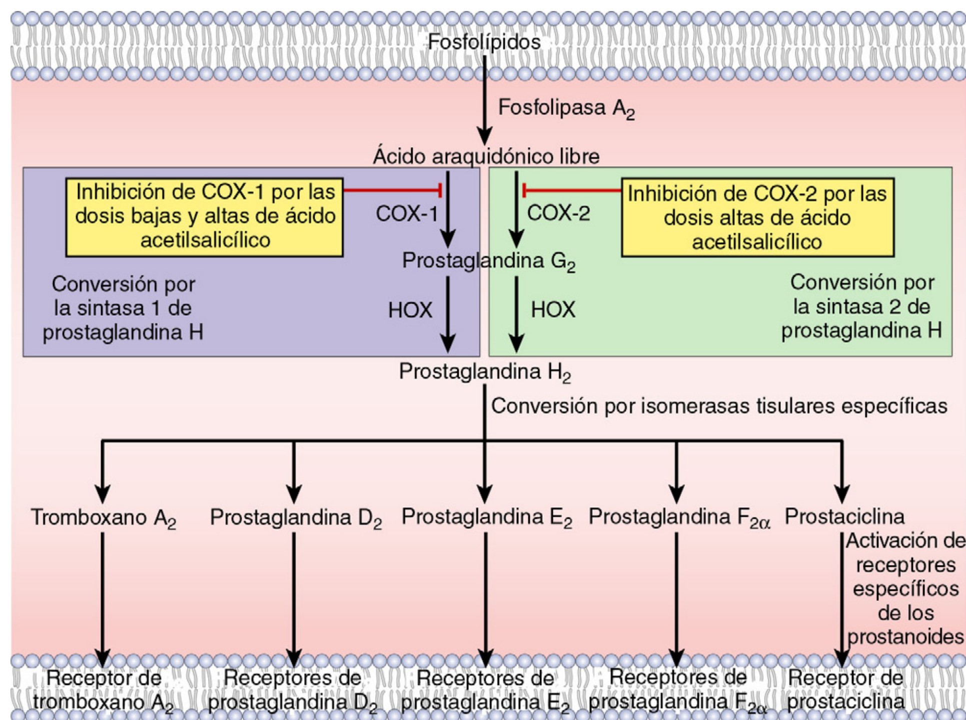


FIGURA 7-10 Mecanismos de acción del ácido acetilsalicílico. El ácido araquidónico, un ácido graso de 20 átomos de carbono que contiene cuatro dobles enlaces, es liberado a partir de los fosfolípidos de membrana por diversas formas de la fosfolipasa A_2, activada mediante estímulos varios. El ácido araquidónico se transforma por las sintasas citosólicas de la prostaglandina H, que poseen actividad ciclooxigenasa e hidroperoxidasa *(HOX)*, en los productos intermedios inestables prostaglandina G_2 y prostaglandina H_2, respectivamente. Estas sintasas también se conocen como ciclooxigenasas: *ciclooxigenasa 1 (COX-1)* y *ciclooxigenasa 2 (COX-2)*. Las dosis bajas de ácido acetilsalicílico inhiben selectivamente la COX-1, mientras que las dosis altas inhiben tanto la COX-1 como la COX-2. La prostaglandina H_2 se transforma, por isomerasas tisulares específicas, en diversos prostanoides. Estos lípidos bioactivos activan receptores específicos de la membrana celular pertenecientes a la superfamilia de los receptores acoplados a la proteína G, como, por ejemplo, los receptores de tromboxano, los receptores de la prostaglandina D_2, los receptores de la prostaglandina E_2, los receptores de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ y el receptor de la prostaciclina. *(Tomado de Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis.* N Engl J Med *2005;353:2373-2383.)*

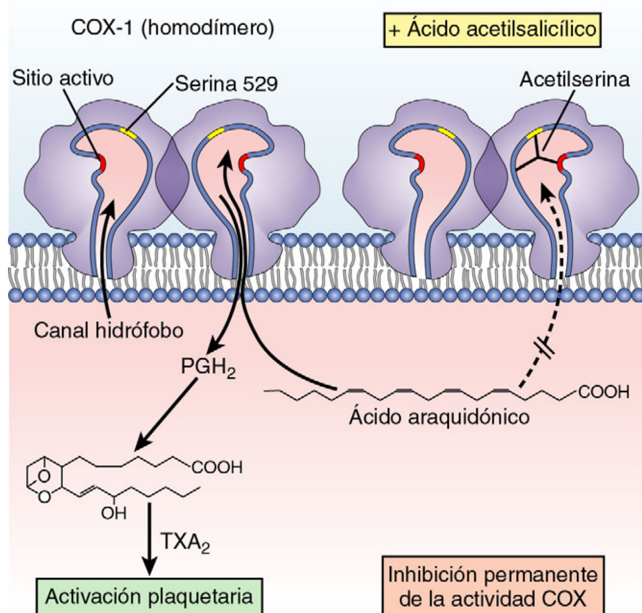


FIGURA 7-11 Mecanismos de inhibición de la ciclooxigenasa por el ácido acetilsalicílico. La enzima diana es la ciclooxigenasa 1 (COX-1) plaquetaria. El sustrato de la COX-1, el ácido araquidónico, se transforma en la prostaglandina H_2 *(PGH2)*, que luego se convierte en tromboxano A_2 *(TXA2)* por la sintasa de tromboxano. El ácido acetilsalicílico inhibe de manera irreversible la COX-1 a través de la acetilación del residuo serina de la posición 529 y obstruye el canal de COX-1 situado justo debajo de la bolsa catalítica. *(Tomado de Sweeny JM, Gorog DA, Fuster V. Antiplatelet drug resistance. Part 1: mechanisms and clinical measurements.* Nat Rev Cardiol *2009;6:273-282.)*

no mediados por las prostaglandinas, dependen, al parecer, de la dosis y no se relacionan con la actividad de COX-1. Estos efectos comprenden el antagonismo de la vitamina K, la disminución en la producción plaquetaria de trombina y la acetilación de uno o más factores de la coagulación.[274] Además de sus efectos plaquetarios directos, el ácido acetilsalicílico puede modificar la patogenia en las enfermedades cardiovasculares, protegiendo las lipoproteínas de baja densidad (LDL) de su modificación oxidativa, mejorando la disfunción endotelial de los pacientes con ateroesclerosis y atenuando la respuesta inflamatoria al actuar como un antioxidante.[275]

Indicación

El ácido acetilsalicílico es un antiagregante eficaz con un efecto beneficioso probado en la prevención de las complicaciones aterotrombóticas de las enfermedades cardiovasculares. Los estudios clínicos y las declaraciones consensuadas de los expertos acerca del uso del ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de los episodios cardiovasculares han suscitado controversia, y la descripción de su uso trasciende el alcance de este capítulo.[276-278] Por otro lado, el ácido acetilsalicílico sigue siendo el antiagregante preferido para la prevención secundaria de los episodios recidivantes de isquemia de pacientes con distintas manifestaciones clínicas de EAC, como EAC estable o síndrome coronario agudo (angina inestable [AI], infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [IMSEST]) o sometidos a revascularización coronaria, bien percutánea o quirúrgica.[276-278] El ácido acetilsalicílico debe administrarse cuanto antes, en una dosis inicial de 162 a 325 mg, seguido de una dosis diaria de 75 a 162 mg, a los pacientes de alto riesgo, sobre todo a aquellos con un síndrome coronario agudo o que se someten a una ICP.[279,280] A pesar de su efecto beneficioso consolidado, el riesgo absoluto de recidiva de los episodios vasculares entre los pacientes que toman ácido acetilsalicílico sigue siendo bastante alto: del 8 al 18% al cabo de 2 años.[281] La resistencia terapéutica al ácido acetilsalicílico explicaría

una parte de este riesgo, pero los mecanismos se siguen ignorando; es posible que la combinación de propiedades clínicas, biológicas y genéticas modifique la función plaquetaria y que la redundancia de las vías de activación plaquetaria y de los receptores contribuya a la recidiva de los episodios aterotrombóticos, a pesar de la administración de ácido acetilsalicílico.[281]

Posología

La dosis óptima de ácido acetilsalicílico para prevenir los episodios cardiovasculares ha sido un tema muy debatido. En los estudios farmacodinámicos e *in vitro* se ha comprobado que este fármaco inhibe eficazmente la actividad de COX-1 en dosis tan bajas como 30 mg/día.[272,273] El Antiplatelet Trialists' Collaboration probó que las dosis de ácido acetilsalicílico de 75 a 150 mg/día por vía oral poseen la misma eficacia preventiva a largo plazo de los episodios de isquemia que las dosis superiores. Se han investigado con menos intensidad las dosis menores de 75 mg y, en consecuencia, no se recomiendan.[276-278] Aún más importante, las dosis superiores de ácido acetilsalicílico (>150 mg) no proporcionan una mayor protección frente a las recidivas isquémicas.[276-278] Así lo confirma el estudio recién publicado Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events-Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (CURRENT-OASIS) 7,[282] un amplio estudio prospectivo y aleatorizado donde se compararon dosis altas de ácido acetilsalicílico frente a dosis bajas en pacientes con un síndrome coronario agudo (n = 25.087) programados para angiografía. Este estudio poseía un diseño factorial 2 × 2 y en él se aleatorizó a los pacientes mediante doble ciego para que recibieran dosis altas o convencionales de clopidogrel durante 30 días. El estudio incluía asimismo la aleatorización abierta de una dosis alta (300 a 325 mg/día) o baja (75 a 100 mg/día) de ácido acetilsalicílico. En este estudio no se advirtieron diferencias significativas de eficacia entre las dosis altas y bajas de ácido acetilsalicílico. Pese a que no hubo diferencias en los episodios de sangrado mayor entre las dos dosis de ácido acetilsalicílico, se detectó una tendencia al aumento de la hemorragia digestiva en el grupo de las dosis altas (0,38 frente a 0,24%; $P = 0,051$).

De acuerdo con protocolos primitivos de los estudios aleatorizados y la experiencia clínica, la dosis inicial para el tratamiento inmediato de los pacientes con un síndrome coronario agudo debe oscilar entre 162 y 325 mg.[279,280] Sin embargo, dados los resultados de los estudios bioquímicos sobre el mecanismo de acción, la ausencia de una relación dosis-respuesta en los estudios clínicos sobre los efectos antitrombóticos y la dependencia entre la dosis y los efectos secundarios, el régimen preferido para el tratamiento prolongado ha de basarse en dosis bajas (75 a 162 mg).[279,280] Lo mismo ocurre cuando se combina el ácido acetilsalicílico con otros antiagregantes o anticoagulantes. De hecho, en combinación con el clopidogrel, la referencia para el tratamiento de los pacientes con síndrome coronario agudo, la eficacia de las dosis bajas (<100 mg) es similar pero se producen menos sangrados que con las dosis altas de ácido acetilsalicílico (>200 mg), según se observó en un análisis *a posteriori* del estudio Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE).[283] Por razones análogas, deben considerarse las dosis bajas (<100 mg) de ácido acetilsalicílico cuando un paciente precise tratamiento concomitante con un anticoagulante (p. ej., antagonistas de la vitamina K).

Efectos secundarios y contraindicaciones

Los efectos secundarios del ácido acetilsalicílico son fundamentalmente gastrointestinales y dependen de la dosis. Mejoran con el uso de dosis bajas (75 a 162 mg/día). El ácido acetilsalicílico puede causar erosiones, hemorragia y úlceras gástricas que contribuyen a la anemia.[274] En un metaanálisis del Antithrombotic Trialists Collaboration[276-278] se notificó un incremento aproximado del 60% en el riesgo de un sangrado extracraneal mayor con los antiagregantes. El aumento proporcional de las hemorragias mortales no difirió significativamente del de las no mortales; tan solo hubo un exceso significativo de hemorragias no mortales.[276-278] El riesgo de complicaciones hemorrágicas con el ácido acetilsalicílico disminuye cuando se aplican regímenes con dosis bajas.[274] El uso de este fármaco comporta un incremento pequeño de la incidencia de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos entre los varones sanos pero, en los estudios de prevención secundaria, el ácido acetilsalicílico redujo la incidencia global de accidente cerebrovascular. En un pequeño estudio, el ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg/día) se asoció a un descenso significativo del aclaramiento de creatinina y a una disminución de la excreción de ácido úrico de pacientes mayores tratados durante 2 semanas.[284] El riesgo de sangrado aumenta entre los sujetos con coagulopatías o que reciben otros anticoagulantes (p. ej., warfarina).[274] Han surgido dudas sobre si ciertos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) interfieren en la acción del ácido acetilsalicílico, compitiendo por el sitio activo de la COX-1 cuando se administran de forma concomitante, con lo que atenuarían la actividad antiagregante del ácido acetilsalicílico.[274] Así se explicaría el mayor riesgo de episodios isquémicos de los pacientes tratados con AINE, lo que obliga a una vigilancia cuidadosa cada vez que se prescriban AINE a pacientes tratados con ácido acetilsalicílico.

Se han descrito tres tipos de sensibilidad al ácido acetilsalicílico: *sensibilidad respiratoria* (asma, rinitis o ambas), *sensibilidad cutánea* (urticaria, angioedema, o ambas) y *sensibilidad sistémica* (reacción anafilactoide).[274] La prevalencia de la enfermedad respiratoria exacerbada por el ácido acetilsalicílico se aproxima al 10%; la de la urticaria inducida por este fármaco varía entre el 0,07 y el 0,2% de la población general.[285] Los pacientes con EAC que acuden al médico por alergia o intolerancia al ácido acetilsalicílico deben recibir clopidogrel.[279] La desensibilización con dosis crecientes de ácido acetilsalicílico por vía oral representa otra alternativa.[286]

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES $P2Y_{12}$

Mecanismos de acción

Las vías señalizadoras del ADP plaquetario mediadas por los receptores $P2Y_1$ y $P2Y_{12}$ desempeñan una misión clave en la activación y agregación de las plaquetas.[287-289] Los receptores $P2Y_1$ y $P2Y_{12}$ están acoplados a la proteína G, y se precisan ambos para la agregación. Sin embargo, los efectos estimulados por el ADP están mediados sobre todo por la activación del receptor $P2Y_{12}$, que determina una agregación plaquetaria sostenida y una estabilización del agregado plaquetario; el $P2Y_1$ responde de la fase inicial, débil y pasajera, de agregación plaquetaria y de los cambios en la forma de las plaquetas.[287-289] El receptor $P2Y_{12}$ está acoplado a la proteína G_i, que regula la activación de la fosfoinositida-3-cinasa y la inhibición de la adenilato ciclasa. La activación de la fosfoinositida-3-cinasa determina una activación de GP IIb/IIIa a través de la activación de cinasas intraplaquetarias, y la inhibición de la adenilato ciclasa disminuye las cifras de AMPc. El descenso del AMPc modula la actividad de las proteína cinasas dependientes del AMPc, disminuyendo la fosforilación (P) mediada por el AMPc de la fosfoproteína estimulada por los vasodilatadores (VASP) y eliminando su efecto protector sobre la activación de los receptores de GP IIb/IIIa (fig. 7-12).[287-289]

Se han desarrollado varias familias de inhibidores de $P2Y_{12}$ (tabla 7-8). Los derivados tienopiridínicos (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel) actúan de forma indirecta, se administran por vía oral e inhiben de manera selectiva e irreversible $P2Y_{12}$ el subtipo del receptor de ADP $P2Y_{12}$.[290] Si se combinan con el ácido acetilsalicílico, las tienopiridinas ejercen un efecto sinérgico y, en consecuencia, las plaquetas se inhiben más que cuando se aplican ambos fármacos por separado.[291] La inhibición de la agregación plaquetaria por las tienopiridinas depende de su concentración pero las tienopiridinas son profármacos, es decir, carecen de actividad *in vitro* y necesitan metabolizarse por el sistema CYP hepático para dar origen al metabolito activo, que inhibe selectivamente el receptor $P2Y_{12}$.[290] Como el bloqueo de $P2Y_{12}$ resulta irreversible, los efectos inhibitorios plaquetarios inducidos por la tienopiridinas se extienden durante toda la vida de la plaqueta.

La ticlopidina fue la primera tienopiridina y produce una inhibición significativa a los 2-3 días de tratamiento con la dosis aprobada de 250 mg, dos veces al día.[287-289] La ticlopidina, combinada con el ácido acetilsalicílico, mostró una superioridad en comparación con este último solo o con la anticoagulación asociada al ácido acetilsalicílico en los estudios de prevención de los episodios de isquemia recidivante de pacientes a quienes se les había colocado una endoprótesis coronaria.[292-295] Sin embargo, dados los problemas de seguridad, en particular la neutropenia, la ticlopidina ha sido reemplazada en gran parte por el clopidogrel, que dispone de un mejor perfil de seguridad; en la actualidad, el clopidogrel es el antagonista de los receptores $P2Y_{12}$ más utilizado.

El clopidogrel, una tienopiridina de segunda generación, se diferencia estructuralmente de la ticlopidina por la adición de un grupo carboximetilo.[287-291] La inhibición de los procesos de activación y

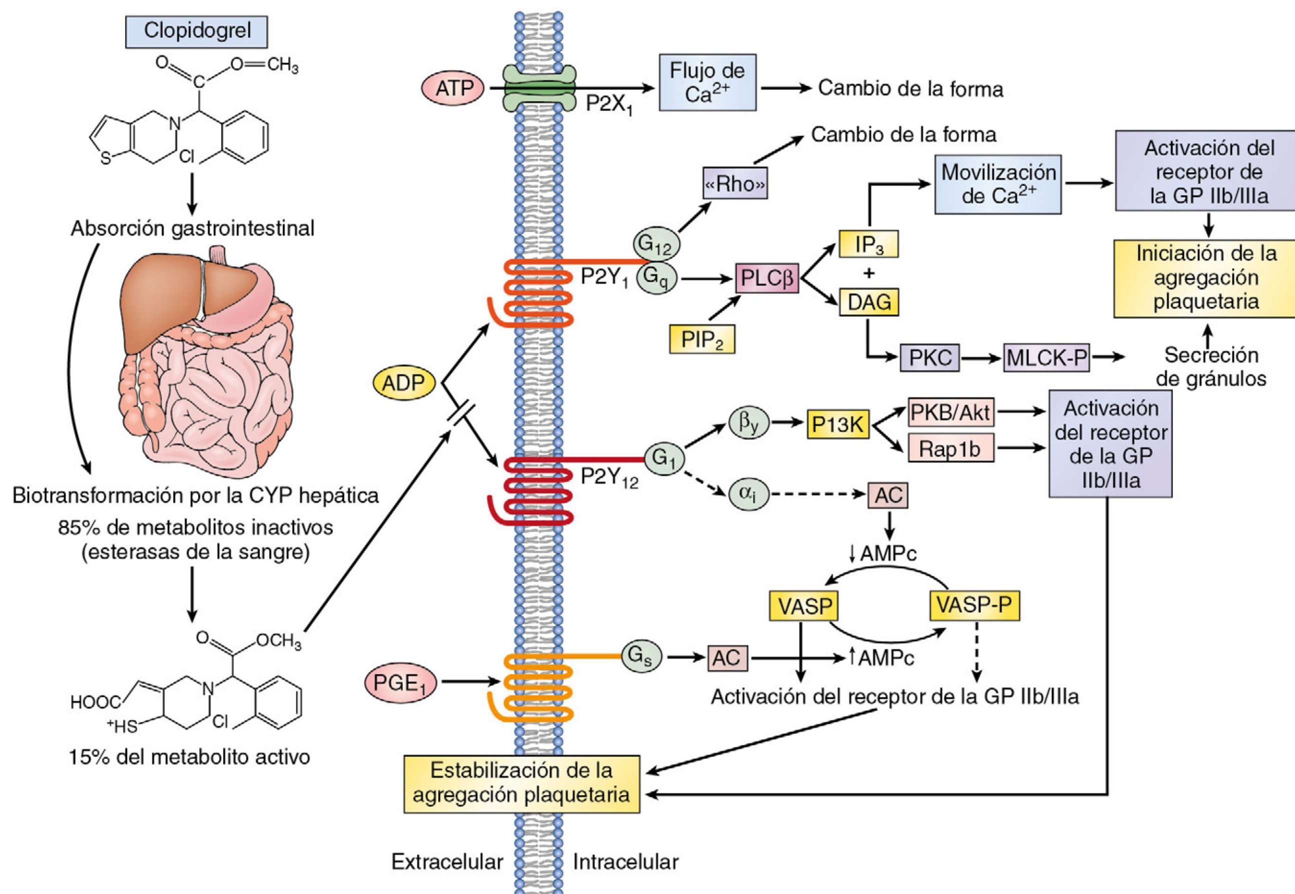


FIGURA 7-12 Receptores P2 y mecanismos de acción del clopidogrel. El clopidogrel es un profármaco que se administra por vía oral. Aproximadamente el 85% del profármaco se hidroliza por esterasas de la sangre hacia un derivado carboxílico inactivo y solo el 15% se metaboliza por el sistema del citocromo P450 *(CYP)* en el hígado para generar un metabolito activo. Este metabolito activo inhibe de manera irreversible el receptor $P2Y_{12}$ del difosfato de adenosina *(ADP)*. La activación de los receptores $P2X_1$ y $P2Y_1$ altera la forma de las plaquetas e inicia una fase débil y pasajera de agregación plaquetaria. El $P2X_1$ media en el aflujo del calcio extracelular y el uso del trifosfato de adenosina *(ATP)* como agonista. La unión del ADP al receptor $P2Y_1$ acoplado a G_q activa la fosfolipasa C *(PLC)* que genera diacilglicerol *(DAG)* y trifosfato de inositol *(IP_3)* a partir del difosfato de fosfatidilinositol *(PIP_2)*. El DAG activa la proteína cinasa C *(PKC)*, lo que determina una activación de la cinasa de la cadena ligera de la miosina *(MLCK-P)*; el IP_3 moviliza el calcio intracelular. El receptor $P2Y_1$ está acoplado a otra glucoproteína que puede cambiar la forma plaquetaria. La unión del ADP al receptor $P2Y_{12}$ acoplado a G_i libera las subunidades α_i y β_γ de la proteína G_i y estabiliza las plaquetas agregadas. La subunidad α_i inhibe la adenilato ciclasa *(AC)*, que reduce las concentraciones de monofosfato cíclico de adenosina *(AMPc)*. A su vez, esto disminuye la fosforilación de la fosfoproteína estimulada por vasodilatadores *(VASP-P)* mediada por el AMPc. El estado de VASP-P modula la activación de los receptores de la glucoproteína *(GP)* IIb/IIIa. La subunidad β_γ activa la fosfatidilinositol-3-cinasa *(PI3K)*, que da lugar a una activación de los receptores de la GPIIb/IIIa a través de la activación de cinasas. La prostaglandina E_1 *(PGE_1)* activa la AC, que aumenta las cifras de AMPc y el estado de VASP-P. Las *flechas sólidas* indican activación; las *flechas discontinuas,* inhibición. *(Tomado de Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Barnardo E, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives.* J Am Coll Cardiol *2007;49:1505-1516.)*

TABLA 7-8 Antagonistas actuales y emergentes de los receptores $P2Y_{12}$ del ADP

PREPARADO	GRUPO	MECANISMO DE ACCIÓN	MODO DE ADMINISTRACIÓN	FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN	ESTADO DE APROBACIÓN
Ticlopidina	Tienopiridina (primera generación)	Profármaco; irreversible	Oral	Diaria	Aprobada en 1991
Clopidogrel	Tienopiridina (segunda generación)	Profármaco; irreversible	Oral	Diaria	Aprobada en 1997
Prasugrel	Tienopiridina (tercera generación)	Profármaco; irreversible	Oral	Diaria	Aprobada en 2009
Ticagrelor (AZD6140)	Ciclopentiltriazolo pirimidina	Acción directa; reversible	Oral	Dos veces al día	Estudio PLATO de fase III terminado en 2009
Cangrelor	Análogo de ATP	Acción directa; reversible	i.v.	NP	Estudios de fase III CHAMPION-PLATFORM y CHAMPION-PCI terminados en 2009; continúan nuevos estudios
Elinogrel (PRT060128)	Quinazolinediona	Acción directa; reversible	i.v. y oral	Dos veces al día	Estudios de fase II terminados en 2009

ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; *CHAMPION-PCI,* ensayo clínico para demostrar la eficacia del cangrelor; *CHAMPION-PLATFORM,* Cangrelor Versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition; *i.v.,* intravenosa; *NP,* no procede; *PLATO,* comparación entre ticagrelor y clopidrogel en pacientes con síndrome coronario agudo.
Tomado de Angiolillo DJ, Ueno M, Goto S. Basic principles of platelet biology and clinical implications. *Circ J* 2010;74:597-607.

agregación plaquetaria por el clopidogrel depende de su concentración. El clopidogrel es un profármaco inactivo que necesita una oxidación en dos pasos por el sistema CYP hepático para generar el metabolito activo. Sin embargo, aproximadamente el 85% del profármaco se hidroliza por esterasas hacia un derivado inactivo del ácido carboxílico, y tan solo el 15% del profármaco se metaboliza hacia el metabolito activo a través del sistema CYP. En uno de los pasos de oxidación intervienen CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 y CYP1A2; en ambos pasos participan CYP2B6 y CYP2C19.[290] El grupo tiólico reactivo del metabolito activo del clopidogrel crea un puente disulfuro entre uno o más residuos de cisteína del receptor $P2Y_{12}$, determinando un bloqueo irreversible. Pese a que la semivida del clopidogrel tan solo alcanza 8 h, su efecto sobre las plaquetas es irreversible y se extiende de 7 a 10 días. A diferencia de la ticlopidina, el clopidogrel se puede aplicar en una dosis de saturación, lo que permite alcanzar efectos antiagregantes a las pocas horas.

Las dosis de saturación y mantenimiento aprobadas del clopidogrel son 300 y 75 mg, respectivamente.[279,280] Sin embargo, en muchos estudios farmacodinámicos se ha observado una enorme variabilidad en el grado de inhibición plaquetaria entre los enfermos tratados con clopidogrel.[296,297] Este fenómeno se ha atribuido a multitud de factores, algunos clínicos (diabetes mellitus, síndrome coronario agudo, obesidad, tabaquismo, interacciones farmacológicas), otros celulares (tasas de renovación plaquetaria), y los últimos, genéticos (polimorfismos de CYP).[296,297] Conviene señalar que, según diversos estudios, el grado disminuido de inhibición plaquetaria entre los pacientes tratados con clopidogrel comporta una mayor tasa de episodios aterotrombóticos recidivantes,[296,297] lo que ha llevado a investigar los efectos de dosis mayores de clopidogrel. Los estudios efectuados, en su mayoría, en pacientes sometidos a ICP indican que los regímenes con dosis de saturación alta (≥600 mg) inducen una inhibición plaquetaria más rápida y potente que aquellos con la dosis más baja de 300 mg.[296,297] Las dosis de saturación altas también se asocian a una disminución de los infartos de miocardio en el período que rodea la ICP.[298-300] Pese a que los regímenes con dosis de mantenimiento elevadas (150 mg) aumentan también la inhibición plaquetaria, no existen tantos indicios a favor de las ventajas clínicas de este régimen posológico.[301] Estas observaciones han animado asimismo a investigar más a fondo antagonistas de los receptores $P2Y_{12}$ con efectos inhibitorios plaquetarios más potentes y fiables, como el prasugrel y el ticagrelor.[302] Se han propuestos pruebas de función plaquetaria para vigilar los efectos del clopidogrel pero, hasta la fecha, las pruebas que respaldan su aplicación sistemática son limitadas, ya que no se ha demostrado que las estrategias dirigidas a optimar la inhibición plaquetaria, basándose en pruebas funcionales, mejoren los resultados en los estudios a gran escala.[303] En estos momentos se llevan a cabo diversos estudios sobre la seguridad y la eficacia de las pruebas de función plaquetaria y genéticas que guían el tratamiento antiagregante oral.[303]

El prasugrel es una tienopiridina de tercera generación, recién aprobada para su uso clínico por pacientes con un síndrome coronario agudo sometidos a ICP.[304] Se administra por vía oral y, al igual que otras tienopiridinas, requiere un metabolismo hepático para originar el metabolito activo, que inhibe de forma irreversible el receptor $P2Y_{12}$. No obstante, a diferencia de otras tienopiridinas, el prasugrel se transforma con una rapidez y eficacia en un metabolito activo[290] a través de un proceso consistente en la hidrólisis por carboxilesterasas, principalmente del intestino, seguida de un único paso dependiente de la CYP hepática en el que intervienen las isoformas CYP3A, CYP2B6, CYP2C9 y CYP2C19. Este perfil farmacocinético más favorable se refleja en unos mejores efectos farmacodinámicos, con una inhibición plaquetaria más potente, menos variabilidad interindividual en la respuesta plaquetaria y un inicio más rápido de los efectos en comparación con el clopidogrel, incluso si se utilizan dosis de saturación y mantenimiento altas de este último.[305,306] La dosis de saturación de 60 mg de prasugrel induce una inhibición plaquetaria del 50% a los 30 min y del 80 al 90% al cabo de 1 a 2 h.

El ticagrelor es un preparado no tienopiridínico que forma parte de un nuevo grupo de inhibidores de $P2Y_{12}$ llamados *ciclopentiltriazolo pirimidinas* (CPTP).[307] El ticagrelor es el prototipo de este grupo, se administra por vía oral y se diferencia, en su mecanismo de acción, de las tienopiridinas por sus efectos inhibitorios directos (no requiere metabolismo) y reversibles sobre el receptor $P2Y_{12}$.[307] El ticagrelor se absorbe enseguida y su semivida es de 7 a 12 h, por lo que ha de administrarse dos veces al día. Comparado con el clopidogrel, el ticagrelor ejerce una inhibición plaquetaria más potente, que se alcanza antes y con una menor variabilidad interindividual.[308-310]

Indicación

El clopidogrel es el tratamiento antiagregante preferido para la prevención secundaria de los pacientes con intolerancia o alergia al ácido acetilsalicílico. Esta indicación se basa en el estudio Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE), donde se examinó la eficacia del clopidogrel (75 mg al día) frente al ácido acetilsalicílico (325 mg al día), para reducir el riesgo de los resultados isquémicos entre pacientes con un infarto de miocardio reciente, un accidente cerebrovascular isquémico reciente o una enfermedad arterial periférica conocida.[311] En este estudio se obtuvo una tasa anual marginalmente menor, aunque significativa, de la variable combinada –mortalidad vascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico– con el clopidogrel (5,32 frente a 5,83%; $P = 0{,}043$). El clopidogrel resultó aún más eficaz que el ácido acetilsalicílico para reducir la incidencia de los episodios isquémicos vasculares de pacientes con enfermedad arterial periférica ateroesclerótica sintomática.

Se ha comprobado que la adición del clopidogrel al ácido acetilsalicílico reviste particular interés en el seno de las intervenciones coronarias percutáneas y en todo el espectro de manifestaciones del síndrome coronario agudo. En la tabla 7-9 se resumen los principales estudios sobre ICP y SCA, en los que se ha comparado la biterapia antiagregante con ácido acetilsalicílico y clopidogrel frente al ácido acetilsalicílico solo. En resumen, en los estudios CURE, PCI-CURE y Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) se notificó un beneficio prolongado de la biterapia antiagregante (9 a 12 meses) sobre la monoterapia.[312-314] Las ventajas del clopidogrel también se han reflejado en pacientes que sufren IMEST en los estudios Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction (COMMIT) y Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY-TIMI 28) tras su adición al ácido acetilsalicílico o al ácido acetilsalicílico más los fibrinolíticos.[315-317] Contrariamente a los resultados positivos de estos estudios en los SCA e intervenciones coronarias percutáneas, en el estudio Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) se comprobó que la adición de clopidogrel al ácido acetilsalicílico no reducía la variable principal combinada –mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular– de pacientes con enfermedades cardiovasculares o varios factores de riesgo cardiovasculares después de 28 meses, en comparación con el ácido acetilsalicílico solo (v. tabla 7-9).[318] El subgrupo de pacientes con una aterotrombosis con repercusión clínica experimentó un descenso significativo de las tasas de acontecimientos con el clopidogrel.[319] Sin embargo, los pacientes con varios factores de riesgo únicamente presentaron unas tasas más elevadas de sangrado y mortalidad. En conjunto, los resultados de la experiencia de los estudios clínicos con clopidogrel hacen pensar que la biterapia antiagregante es útil en casos de alto riesgo, como por ejemplo los pacientes con las distintas manifestaciones clínicas del síndrome coronario agudo o los sometidos a ICP, pero no resulta beneficioso, sino potencialmente dañino, para los enfermos con un riesgo más bajo.

Recientemente, en el estudio CURRENT-OASIS 7 se examinaron la eficacia y la seguridad de una dosis doble de clopidogrel entre pacientes con síndrome coronario agudo.[282] En este estudio, la doble dosis de clopidogrel se definió como una dosis de saturación de 600 mg más una dosis de 150 mg una vez al día durante 7 días, seguida de 75 mg una vez al día. El régimen convencional de clopidogrel se definió como una dosis de saturación de 300 mg seguida de 75 mg una vez al día. Además, se repartió al azar una dosis baja (75 a 100 mg/día) o alta (300 a 325 mg/día) de ácido acetilsalicílico a los enfermos. No se advirtieron diferencias significativas en toda la población del estudio al examinar la variable principal –combinación de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular– a los 30 días entre los pacientes que habían recibido bien el régimen con la dosis doble de clopidogrel, bien el convencional. No obstante, entre los enfermos sometidos a ICP, el régimen con la dosis doble redujo significativamente la variable principal y las tasas de trombosis de la endoprótesis, en comparación con el régimen convencional.[320]

El prasugrel está indicado, en este momento, para reducir la tasa de episodios cardiovasculares trombóticos, incluida la trombosis de la

TABLA 7-9 Estudios de fase III con clopidogrel para el tratamiento del síndrome coronario agudo, en la intervención coronaria percutánea y en la prevención secundaria de la enfermedad aterotrombótica

ESTUDIO	N.°	PACIENTES	TRATAMIENTO*	VARIABLE PRINCIPAL	TASA DE EPISODIOS (TRATAMIENTO FRENTE AL CONTROL)	VALOR *P*
CAPRIE	19.185	Antecedentes de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio o enfermedad arterial periférica sintomática	Clopidogrel frente a AAS	Accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio o mortalidad vascular al cabo de 1 año	5,3% frente a 5,8%	0,043
CURE	12.562	SCA SEST, angina inestable	Clopidogrel + AAS frente a AAS	Mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortales y accidente cerebrovascular al cabo de 1 año	9,3% frente a 11,4%	<0,001
CREDO	2.116	SCA más ICP	Clopidogrel + AAS frente a AAS	Mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular al cabo de 1 año	8,5% frente a 11,5%	0,02
PCI-CURE	2.658	SCA SEST más ICP	Clopidogrel + AAS frente a AAS	Mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o revascularización en los primeros 30 días	4,5% frente a 6,4%	0,03
CLARITY-TIMI 28	3.491	IMEST	Clopidogrel + AAS + FB frente a AAS + FB	Arteria obstruida por el infarto, mortalidad o reinfarto antes de la angiografía	15% frente a 21,7%	<0,001
COMMIT	45.852	IMEST	Clopidogrel + AAS frente a AAS	Mortalidad cardiovascular, reinfarto o accidente cerebrovascular a los 28 días	9,2% frente a 10,1%	0,002
CHARISMA	15.603	Enfermedades cerebrovasculares o varios factores de riesgo cardiovascular	Clopidogrel + AAS frente a AAS	Infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o mortalidad cardiovascular a los 28 meses	6,8% frente a 7,3%	0,22
CURRENT-OASIS 7	25.087	SCA con planificación del tratamiento invasivo temprano (ICP)	Doble dosis de clopidogrel + AAS frente a dosis baja de clopidogrel + AAS	Mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular a los 30 días	4,2% frente a 4,4% (cohorte total)	0,37

*El clopidogrel se administró en una dosis de saturación de 300 mg seguida de 75 mg al día en los estudios CURE, CREDO, PCI-CURE, CLARITY, COMMIT y CHARISMA. El clopidogrel se administró en una dosis de 75 mg al día en CAPRIE. En CURRENT-OASIS 7, la dosis doble de clopidogrel se definió como una dosis de saturación de 600 mg más 150 mg una vez al día durante 7 días seguido de 75 mg una vez al día. El régimen convencional de clopidogrel se definió como una dosis de saturación de 300 mg seguida de 75 mg una vez al día. Además, a estos pacientes se les aleatorizó una dosis baja (75-100 mg/día) o alta (300-325 mg/día) de ácido acetilsalicílico.

AAS, ácido acetilsalicílico; *CAPRIE,* Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events; *CHARISMA,* Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance; *CLARITY,* Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy; *COMMIT,* Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction; *CREDO,* Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation; *CURE,* Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events; *CURRENT-OASIS-7,* Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Intervention trial; FB, fibrinolítico; *ICP,* intervención coronaria percutánea; IMEST, infarto de miocardio con elevación del segmento ST; *SCA,* síndrome coronario agudo; SEST, sin elevación del segmento ST; *TIMI,* Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Tomado de Angiolillo DJ, Ueno M, Goto S. Basic principles of platelet biology and clinical implications. *Circ J* 2010;74:597-607.

endoprótesis, de pacientes con un síndrome coronario agudo sometidos a ICP.[279,280] Esta indicación proviene del estudio Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel (TRITON)-TIMI 38, donde se comprobó que la asociación de prasugrel (dosis de saturación de 60 mg más dosis de mantenimiento de 10 mg) y ácido acetilsalicílico prevenía los episodios isquémicos a corto y largo plazo (hasta 15 meses) de pacientes con un síndrome coronario agudo y un riesgo moderado alto, con elevación del segmento ST y sin ella, sometidos a ICP, de manera significativamente más eficaz que la combinación de clopidogrel (dosis de saturación de 300 mg más dosis de mantenimiento de 75 mg) más ácido acetilsalicílico.[321] Estos hallazgos se debieron sobre todo al descenso de los infartos de miocardio, pero también se advirtió un descenso llamativo de las tasas de trombosis de las endoprótesis con el tratamiento de prasugrel. No obstante, el prasugrel comportó asimismo un riesgo significativamente más alto de sangrado mayor, incluso de hemorragias potencialmente mortales, en comparación con el clopidogrel. Este mayor riesgo de hemorragia se acrecentó en determinados subgrupos, lo que limitó el beneficio clínico neto del prasugrel. Los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular o ataques isquémicos transitorios (AIT) presentaron un daño clínico neto con el prasugrel, por lo que se desaconseja en estas situaciones. Los pacientes de 75 o más años y aquellos con un peso inferior a 60 kg no experimentaron ningún beneficio neto con el prasugrel. En cambio, el beneficio clínico neto del prasugrel resultó mayor entre los pacientes diabéticos y entre aquellos con IMEST sometidos a ICP, pues no se apreció un exceso de sangrado mayor.[322,323] De acuerdo con los datos de TRITON-TIMI 38, el prasugrel parece más indicado entre los pacientes menores de 75 años, con un peso mínimo de 60 kg, que presentan un síndrome coronario agudo tratado mediante ICP y no refieren antecedentes de AIT ni de accidente cerebrovascular.

El ticagrelor está aprobado en Europa y en EE. UU. para reducir los episodios de isquemia recidivante, a raíz de los resultados obtenidos en el estudio Platelet Inhibition and Outcomes (PLATO), en el que se midieron la eficacia y la seguridad del tratamiento con ticagrelor más ácido acetilsalicílico durante 1 año, que se comparó frente a la asociación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico. Este estudio se publicó recientemente y en él intervinieron pacientes con un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST y sin él.[58,59], sometidos a ICP o a cirugía de revascularización coronaria o tratados de forma conservadora. Se aleatorizó el tratamiento con ticagrelor (dosis de saturación de 180 mg seguida de 90 mg dos veces al día) o clopidogrel (dosis de saturación de 300 o 600 mg seguida de 75 mg al día) y luego se administró hasta 12 meses. El ticagrelor se asoció a mejores resultados a corto y largo plazo (combinación de mortalidad cardiovascular, infartos de miocardio no mortales o accidentes cerebrovasculares no mortales). Curiosamente, la tasa de mortalidad por todas las causas se redujo en un

22% con ticagrelor, en comparación con el clopidogrel. No se hallaron diferencias significativas en las tasas de sangrado mayor, al aplicar los criterios definitorios del estudio, entre los grupos de ticagrelor y clopidogrel, si bien el ticagrelor comportó una tasa más alta de sangrado mayor no relacionada con la cirugía de revascularización, incluidos más casos de hemorragia intracraneal mortal.[324] Merece destacarse que el análisis de los subgrupos predefinidos de pacientes reclutados en el estudio PLATO reveló una interacción, en el límite de la significación, según la región geográfica de reclutamiento ($P = 0{,}05$), impulsada por la tendencia hacia una mayor eficacia del clopidogrel, en lugar de ticagrelor, entre los pacientes reclutados en Norteamérica.

Posología

La posología convencional de ticlopidina es de 250 mg, dos veces al día, si se usa como antitrombótico para tratar la claudicación, la angina inestable, las derivaciones en arterias periféricas o la enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, la ticlopidina ha sido sustituida en gran medida por el clopidogrel, dada la mayor seguridad de este último.[325] Las dosis aprobadas de saturación y mantenimiento del clopidogrel corresponden a 300 mg y 75 mg, respectivamente. La dosis de saturación recomendada de clopidogrel en el seno de la ICP varía entre 300 y 600 mg.[279,280] Hay que administrar una dosis de saturación de 300 mg de clopidogrel a los pacientes menores de 75 años con IMEST que reciban fibrinolíticos. Luego, se aplicará una dosis de mantenimiento de 75 mg al día. No se precisa ningún ajuste posológico entre los pacientes con insuficiencia renal, ni siquiera entre aquellos con nefropatía terminal.

Si el enfermo acude por un síndrome coronario agudo o es sometido a ICP, la dosis de saturación de clopidogrel se administrará cuanto antes.[279,280] El pretratamiento con clopidogrel antes de la ICP mejora los resultados a los 30 días, en comparación con la ausencia de pretratamiento.[313,314] Según un metaanálisis de los resultados de tres estudios aleatorizados, el pretratamiento con clopidogrel antes de la ICP resultó beneficioso y seguro, independientemente del inhibidor de la GP IIb/IIIa utilizado en el momento de la ICP.[326] Para alcanzar el beneficio del pretratamiento temprano con clopidogrel, el enfermo debe recibir la medicación entre 6 y 12 h antes de la ICP.[327] El uso de una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel puede reducir el período de tratamiento a un mínimo de 2 h antes de la ICP.[328] A los pacientes que acuden al médico por un síndrome coronario agudo se les debe administrar 75 mg al día de clopidogrel durante al menos 12 meses, con independencia del tratamiento aplicado (conservador, ICP o cirugía de revascularización).[279] Si el paciente es sometido a ICP, se aplicarán dosis diarias de 75 mg durante al menos 12 meses, al margen de que el enfermo reciba una endoprótesis metálica o liberadora de fármacos.[279,280] La retirada prematura del tratamiento antiagregante, sobre todo cuando se coloca una prótesis liberadora, se asocia a un aumento importante del riesgo de trombosis de la endoprótesis.[279,280] Cuando el riesgo de morbilidad debido al sangrado excede el beneficio previsto del tratamiento tienopiridínico, hay que plantear una retirada más temprana. Se puede sopesar, de manera individual, la continuación del tratamiento con clopidogrel más allá de 1 año de los pacientes a quienes se les coloque una prótesis liberadora de fármacos.[279,280] Si un paciente toma clopidogrel y se prevé una operación de revascularización coronaria, que puede demorarse, es preferible retirar la medicación para que se disipe el efecto antiagregante. El clopidogrel debe retirarse, como mínimo, 5 días antes.[279,280]

El prasugrel está actualmente indicado para reducir la tasa de trombosis cardiovasculares, incluidas las de la endoprótesis, de los pacientes con un síndrome coronario agudo sometidos a ICP.[279,280] Estas indicaciones comprenden la angina inestable y el IMSEST así como el IMEST tratado mediante ICP primaria o diferida. El tratamiento con prasugrel debe iniciarse con una dosis única de saturación de 60 mg por vía oral, que se sigue de 10 mg por vía oral una vez al día. Cabe plantear un descenso de la dosis de mantenimiento hasta 5 mg si el paciente pesa menos de 60 kg, pero no se han investigado de forma prospectiva ni la eficacia ni la seguridad de la dosis de 5 mg. Se recomienda mantener el tratamiento hasta 15 meses, pero cabe plantear una retirada anterior en caso de indicación clínica, por ejemplo, de sangrado. Si un paciente toma prasugrel y se planifica una operación de revascularización coronaria, que puede postergarse, se aconseja retirar el medicamento por lo menos 7 días antes para que desaparezca el efecto antiagregante.[279,280]

El ticagrelor está indicado para prevenir los episodios de aterotrombosis de adultos con síndrome coronario agudo (angina inestable), IMSEST o IMEST, incluidos aquellos que reciben tratamiento conservador o bien ICP o cirugía de revascularización.[329,330] El tratamiento debe iniciarse con una dosis única de saturación de 180 mg, que se continúa a razón de 90 mg dos veces al día. Se recomienda tratar hasta 12 meses. Se debe plantear una retirada más temprana en caso de indicación clínica, por ejemplo, de hemorragia. Si un paciente toma ticagrelor y se planifica una operación de revascularización coronaria, que puede aplazarse, se aconseja suspender la medicación por lo menos 5 días antes para que desaparezca el efecto antiagregante.

Efectos secundarios y contraindicaciones

El tratamiento con ticlopidina se asocia a una alta incidencia de neutropenia (1,3-2,1%), que suele revertir al suspender el tratamiento pero, en algunas ocasiones, resulta irreversible y potencialmente mortal.[325] Hay que vigilar a los pacientes cada 2 semanas, sobre todo en los primeros 3 meses, a fin de detectar esta complicación grave. Otras complicaciones raras, potencialmente mortales, del tratamiento con ticlopidina son la aplasia medular y la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT). Otros efectos adversos consisten en diarrea, náuseas y vómitos, frecuentes con la ticlopidina, que suceden hasta en el 30-50% de los pacientes,[331] así como la erupción cutánea, rara.[332] El clopidogrel supone un avance en el tratamiento antiagregante, porque su uso rarísimamente se complica con neutropenia (0,1%). En el estudio Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS), las complicaciones periféricas o hemorrágicas mayores resultaron similares con el clopidogrel (1,3%) y con la ticlopidina (1,2%).[325] En el estudio CAPRIE, la hemorragia digestiva sucedió con una tasa del 2 y el 2,7% en los pacientes tratados con clopidogrel y ácido acetilsalicílico, respectivamente.[311] La incidencia de hemorragia intracraneal alcanzó un 0,4% con el clopidogrel frente al 0,5% con el ácido acetilsalicílico. La PTT es muy rara con el clopidogrel, pero puede ocasionar la muerte.[325] El riesgo hemorrágico adicional de las tienopiridinas depende, al parecer, de la situación clínica. Se ha comprobado que el riesgo de sangrado mayor aumentó entre los enfermos tratados con clopidogrel en el estudio CURE, sobre todo por el sangrado digestivo.[312] Sin embargo, en este estudio, el riesgo de hemorragia se elevó entre los pacientes que tomaron las dosis más altas de ácido acetilsalicílico.[283] La incidencia de hemorragia intracraneal (0,1%) y de hemorragia mortal (0,2%) resultó igual en ambos grupos. En CREDO, CLARITY-TIMI 28 y COMMIT no ocurrieron diferencias significativas en el sangrado mayor como consecuencia del tratamiento adyuvante con clopidogrel.[314-317] Gran parte del debate se centra en el aumento de la hemorragia advertido entre los pacientes tratados con clopidogrel que precisaron posteriormente operación. En el estudio CURE, los beneficios globales del inicio del tratamiento con clopidogrel en el momento del ingreso superaron, en principio, los riesgos, incluso entre los pacientes sometidos a cirugía de derivación en el ingreso inicial.[312] De todas maneras, es sabido que la exposición preoperatoria al clopidogrel aumenta el riesgo de reintervención y los requerimientos de transfusiones de sangre y hemoderivados durante y después de la operación de revascularización coronaria.[312] Los organismos reguladores de los medicamentos han propuesto, hace poco, introducir un recuadro con una advertencia debido a la interacción farmacodinámica entre los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el clopidogrel, ya que los IBP limitan la actividad antiagregante.[333,334] Esto sucede con los inhibidores que interfieren en la actividad de CYP2C19, como el omeprazol y el esomeprazol, pero no con el pantoprazol. Esta advertencia también se incluye para los portadores homocigotos de los alelos con pérdida de la función del gen *CYP2C19*, conocidos como *metabolizadores lentos;* este estado afecta al 3% de los blancos, al 5% de los afroamericanos y al 12% de los asiáticos. Estos sujetos debieran plantearse regímenes con una dosis alta de clopidogrel u otras estrategias que no pasen por el genotipo *CYP2C19* (p. ej., prasugrel, ticagrelor). En conjunto, el 1% de los enfermos tratados con clopidogrel, la tienopiridina preferida, experimenta reacciones alérgicas o hematológicas. Existe poca información acerca del cambio de tienopiridinas entre los pacientes que sufren reacciones adversas[335] y se han propuesto protocolos de sensibilización con dosis crecientes de clopidogrel por vía oral para los enfermos alérgicos.[336]

Para minimizar los riesgos asociados al prasugrel conviene observar la información importante de seguridad.[279,280] No debe administrarse prasugrel a pacientes con una hemorragia activa (p. ej., úlcera péptica) o antecedentes de AIT o de accidente cerebrovascular. Los pacientes que experimenten un accidente cerebrovascular o AIT durante el tratamiento

con prasugrel deben suspender, por lo general, esta medicación. El prasugrel no suele recomendarse a los enfermos de 75 años o más, debido al aumento del riesgo de hemorragia mortal e intracraneal y al beneficio incierto, excepto en casos de riesgo elevado, por ejemplo, los pacientes con diabetes o antecedentes de infarto, en los que el efecto parece mayor. El tratamiento con prasugrel no se iniciará si es probable que el enfermo se someta con urgencia a una cirugía de revascularización coronaria y se retirará, como mínimo, 7 días antes de la operación para minimizar la posibilidad de hemorragia. La PTT es rara con el prasugrel, pero puede causar la muerte. Los estudios de compatibilidad farmacológica han señalado que se puede administrar prasugrel con fármacos inductores o inhibidores de las enzimas CYP, incluidas las estatinas y los IBP (p. ej., omeprazol), que no interfieren con sus propiedades farmacodinámicas. Dada la mayor posibilidad de hemorragia, el prasugrel se administrará con cautela cuando se combine con antagonistas de la vitamina K o AINE de forma prolongada. Los enfermos con insuficiencia renal no precisan ningún ajuste posológico, ni siquiera aquellos con una nefropatía terminal. Apenas hay datos sobre las tasas de reactividad cruzada cuando un paciente con una reacción alérgica a otras tienopiridinas cambia la medicación por prasugrel.

Los efectos antiagregantes más potentes del ticagrelor, como los del prasugrel, obligan a extremar la prudencia ante pacientes con un sangrado patológico activo o diátesis hemorrágica.[329,330] El tratamiento con ticagrelor se acompaña de una tasa más alta de sangrado mayor no asociada a la cirugía de revascularización coronaria, por ejemplo, un aumento de las hemorragias intracraneales mortales. El ticagrelor está contraindicado para los pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal, con alteraciones hepáticas moderadas o graves, o tratados con inhibidores potentes de CYP3A4. El ticagrelor debe suspenderse por lo menos 5 días antes de la operación de revascularización coronaria para minimizar la posibilidad de sangrado. Las tasas de otros efectos adversos no hemorrágicos han resultado mayores con el ticagrelor que con el clopidogrel, por ejemplo, disnea, síncope, pausas ventriculares de 3 s o más y aumento del ácido úrico y de la creatinina en el suero, estados todos ellos asociados a un mayor índice de retirada del tratamiento. No debe administrarse ticagrelor a pacientes con bradicardia intensa o síndrome del nódulo sinusal sin un marcapasos. Además, se aplicará ticagrelor con cuidado a los enfermos con insuficiencia renal moderada o grave y a los que reciben tratamiento concomitante con un antagonista del receptor de angiotensina, los que refieren antecedentes de hiperuricemia o artritis gotosa y aquellos con una historia de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Las estatinas y los IBP (p. ej., omeprazol) no interfieren en las propiedades farmacodinámicas del ticagrelor pero, ante la eventualidad de un mayor riesgo de sangrado, el ticagrelor debe usarse con cautela si se coadministran antagonistas de la vitamina K o AINE de forma crónica. Los pacientes con insuficiencia renal no precisan ningún ajuste posológico. Ante la relación hallada en el estudio PLATO entre las dosis de mantenimiento del ácido acetilsalicílico y la eficacia relativa del ticagrelor, en comparación con el clopidogrel, se desaconseja la coadministración de ticagrelor más una dosis de mantenimiento elevada de ácido acetilsalicílico (>300 mg).

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA GLUCOPROTEÍNA IIB/IIIA

Mecanismos de acción

El receptor de la GP IIb/IIIa es una integrina, un heterodímero consistente en subunidades α y β asociadas de forma no covalente; el receptor de la GP IIb/IIIa consta de las subunidades α_{2b} y β_3.[337,338] Los antagonistas GP IIb/IIIa, al competir con el fibrinógeno y el factor de von Willebrand (vWF) por la unión a GP IIb/IIIa, interfieren en el entrecruzamiento plaquetario y en la formación del trombo derivado de las plaquetas. Como el receptor GP IIb/IIIa representa la vía final común para la derivación plaquetaria, estos fármacos son inhibidores potentísimos de las plaquetas. Los estudios sobre los inhibidores de la GP IIb/IIIa para administración oral se han suspendido por la ausencia de beneficio y la mayor tasa de mortalidad de los pacientes con síndrome coronario agudo y de los sometidos a ICP.[339] Se siguen ignorando las razones de estos resultados tan negativos. En la actualidad, solo los inhibidores de la GP IIb/IIIa para administración oral están aprobados para su uso clínico y se aconsejan a los pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a ICP. A pesar de que los inhibidores de la GP IIb/IIIa reducen los episodios cardíacos adversos mayores –muerte, infarto de miocardio y revascularización urgente– de un 35 a un 50% entre los enfermos sometidos a ICP, su uso se ha limitado por el mayor riesgo de hemorragia y porque hoy se dispone de otros antitrombóticos con un perfil más favorable de seguridad.[340]

Para uso clínico se encuentran aprobados tres antagonistas GP IIb/IIIa para administración parenteral: *abciximab, eptifibatida* y *tirofibán*. El abciximab es un gran anticuerpo monoclonal quimérico con una afinidad elevada de unión que induce un efecto farmacológico prolongado.[341,342] En concreto, se trata de un anticuerpo monoclonal que representa el fragmento de unión al antígeno (Fab) de la reconstrucción genética quimérica humana-murina de 7E3.[341,342] La porción Fc del anticuerpo se elimina para reducir la inmunogenicidad, y la porción Fab se une a las regiones constantes de una inmunoglobulina humana. La unión del abciximab es específica para la subunidad β_3 y explica su capacidad para ligar otros receptores β_3, como el de la vitronectina (α_V β_3). A diferencia de las pequeñas moléculas inhibidoras GP IIb/III eptifibatida y tirofibán, el abciximab interacciona con el receptor de la GP IIb/IIIa en sitios distintos al de la secuencia RGD (tripéptido Arg-Gli-Asp) de unión al ligando, y ejerce su efecto inhibitorio a través de un mecanismo no competitivo. Su semivida plasmática es bifásica, con una semivida inicial inferior a 10 min y una segunda semivida de unos 30 min. Sin embargo, dada su elevada afinidad por el receptor de la GP IIb/IIIa, posee una semivida biológica de 12 a 24 h. La semivida funcional se eleva hasta 7 días en virtud de su aclaramiento orgánico lento; puede detectarse abciximab asociado a las plaquetas durante más de 14 días después de retirar el tratamiento.

Las *pequeñas moléculas* eptifibatida y tirofibán no inducen una respuesta inmunitaria y poseen menos afinidad por el receptor de la GP IIb/IIIa. La eptifibatida es un heptapéptido reversible y muy selectivo con un inicio rápido de los efectos y una semivida plasmática corta de entre 2 y 2,5 h.[343,344] Su diseño molecular se basa en la barbourina, un miembro de la familia disintegrínica que contiene una secuencia novedosa Lys-Gly-Asp (KGD), que le confiere gran especificidad por el receptor de la GP IIb/IIIa. La agregación plaquetaria se recupera en las primeras 4 h después de finalizar la infusión.

El tirofibán es un inhibidor no peptídico derivado de la tirosina que actúa como sustancia mimética de la secuencia RGD y muestra una elevada especificidad por el receptor de la GP IIb/IIIa.[345,346] El tirofibán se asocia a un inicio rápido y a una duración corta de los efectos y su semivida plasmática se aproxima a 2 h. Como ocurre con la eptifibatida, la agregación plaquetaria se recupera en las primeras 4 h después de terminar la infusión.

Indicaciones

La evidencia respalda el uso de los antagonistas GP IIb/IIIa entre pacientes con angina inestable/IMSEST sometidos a ICP.[347] Las guías del American College of Cardiology (ACC) y de la American Heart Association (AHA) aconsejan el uso de antagonistas GP IIb/IIIa para los pacientes de alto riesgo, en particular aquellos con un resultado positivo de la troponina.[279,280] Las moléculas pequeñas eptifibatida y tirofibán se pueden iniciar de 1 a 2 días antes y continuar durante la intervención. Sin embargo, los datos de los estudios clínicos recientes no respaldan el uso previo sistemático de la inhibición GP IIb/IIIa, en comparación con el uso *ad hoc* o instantáneo, entre los pacientes con síndrome coronario sometidos a ICP.[348] Se puede empezar de inmediato el tratamiento con los antagonistas GP IIb/IIIa antes de la intervención o durante la misma; sin embargo, ninguno de los antagonistas GP IIb/IIIa parece eficaz para el tratamiento sistemático de los pacientes de bajo riesgo, con una troponina negativa, en los que no se planifica la intervención coronaria precoz.

El uso de los inhibidores de la GP IIb/IIIa, en particular de abciximab, por pacientes con un IMEST sometidos a ICP primaria se apoya en un metaanálisis de 11 estudios aleatorizados, sobre un total de 27.115 pacientes, donde se comprobó que la administración de abciximab reducía significativamente la tasa/infarto y de muerte a los 30 días.[349] Sin embargo, la mayoría de los estudios se llevaron a cabo entre pacientes que no habían recibido pretratamiento con un inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ y los datos más recientes desaconsejan el uso previo sistemático de inhibidores de la GP IIb/IIIa por pacientes premedicados que se someten a una ICP primaria.

Las guías para el uso de los inhibidores de la GP IIb/IIIa entre los pacientes sometidos a ICP están menos claras. Las pequeñas moléculas antagonistas GP IIb/IIIa eptifibatida y tirofibán parecen reducir, de

una forma discreta, la variable combinada de mortalidad e infarto de miocardio y aumentar ligeramente el sangrado.[350] Como se ha comprobado en un metaanálisis, los pacientes que se someten a revascularización temprana obtienen, en principio, el máximo beneficio. El uso de abciximab por los pacientes con angina inestable o IMSEST, en los que no se planifica ninguna intervención, carece de indicación, de acuerdo con los resultados del estudio Global Utilization of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IV ACS en el síndrome coronario agudo.[351]

Posología

La posología del antagonista GP IIb/IIIa depende del fármaco específico que se administre. La dosis recomendada de abciximab es un bolo de 0,25 mg/kg, seguido de la infusión de 0,125 μg/kg/min durante 12 h (hasta un máximo de 10 μg/min) en los enfermos sometidos a ICP.[347] No se precisa ningún ajuste según la función renal. En la angina inestable o el IMSEST también se ha utilizado un bolo de 0,25 mg/kg de 18 a 24 h antes del cateterismo cardíaco, seguido de la infusión de 10 μg/min hasta 1 h antes de la intervención.[352]

En la ICP se aconseja un bolo doble (con un intervalo de 10 min) seguido de la infusión de eptifibatida (180 μg/kg seguido de un segundo bolo de 180 μg/kg y de una infusión de 2 μg/kg/min durante 12 h como mínimo); las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan poco después del bolo y luego se mantiene, a lo largo de la infusión, una concentración ligeramente más baja. La eptifibatida se elimina fundamentalmente por el riñón, por lo que se recomienda una infusión menor (1 μg/kg/min) a los pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min. En la angina inestable o el IMSEST se administra, antes del cateterismo cardíaco, un bolo de 180 μg/kg de eptifibatida seguido de una infusión de 2 μg/kg/min.[353] La velocidad de infusión debe reducirse a la mitad si el paciente tiene un aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min.

El tirofibán no ha sido aprobado para la ICP por la Food and Drug Administration (FDA), pero sí se encuentra aprobado y se utiliza mucho en Europa en esta indicación (bolo de 10 μg/kg seguido de la infusión de 0,15 μg/kg/min durante 18 a 24 h). En varios estudios se ha señalado que este régimen aprobado de bolo e infusión de tirofibán proporciona valores poco óptimos de inhibición plaquetaria durante períodos de 4 a 6 h, lo que probablemente justifica su menor eficacia clínica en la ICP.[346] Por este motivo, se ha propuesto un régimen con dosis altas en bolo (25 μg/kg) para lograr una mejor inhibición plaquetaria.[354,355] El tirofibán se elimina fundamentalmente por el riñón, de modo que la dosis ha de reducirse a la mitad y ajustarse en los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). En la angina inestable o IMSEST y antes del cateterismo cardíaco se administra un bolo de tirofibán de 0,4 μg/kg/min durante 30 min, seguido de la infusión de 0,1 μg/kg/min.

Efectos secundarios y contraindicaciones

Las reacciones adversas primarias a los antagonistas de los receptores de la GP IIb/IIIa comprenden sangrado y trombocitopenia. Se conocen los mecanismos inmunitarios responsables de la trombocitopenia.[356] La incidencia global es bastante baja pero los efectos pueden causar, a veces, la muerte. La trombocitopenia con el abciximab, definida como un recuento plaquetario inferior a 100.000/l, se da del 2,5 al 6% de los pacientes; la trombocitopenia grave (recuento inferior a 50.000/l) ocurre del 0,4 al 1,6% de los pacientes, de acuerdo con los estudios clínicos. La trombocitopenia grave obliga a la retirada inmediata del tratamiento, pero es menos habitual con la eptifibatida y el tirofibán. La trombocitopenia de los enfermos sometidos a ICP se asocia a más episodios de isquemia, complicaciones hemorrágicas y transfusiones.[357] El recuento plaquetario desciende, de ordinario, a las pocas horas de la administración de los antagonistas GP IIb/IIIa. La readministración de abciximab, no así de eptifibatida ni de tirofibán, comporta un riesgo ligeramente mayor de trombocitopenia.[358] Conviene recordar que el tratamiento con inhibidores de la GP IIb/IIIa también puede producir una seudotrombocitopenia como consecuencia de la aglomeración artificiosa de las plaquetas *in vitro,* que produce un descenso falso del recuento. Esta observación depende del uso específico de anticoagulantes para el análisis, como citrato, ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) o anticoagulantes no quelantes. La incidencia de seudotrombocitopenia puede elevarse hasta el 2,1% con el abciximab. A veces se requiere un frotis para la exploración directa de la presencia de plaquetas aglomeradas.

Nuevos antiagregantes plaquetarios

Se encuentran en fase de desarrollo clínico varios fármacos que inhiben distintas dianas mediadoras en los procesos de activación y agregación plaquetarias (fig. 7-13).[359] El receptor $P2Y_{12}$ ha representado la diana plaquetaria más sometida a desarrollo clínico entre las estrategias antiagregantes de los últimos años, como se expuso más arriba. Todos los antagonistas actuales de los receptores $P2Y_{12}$ se administran por vía oral y se están investigando fármacos para uso parenteral. El cangrelor es un análogo estable de ATP y un antagonista muy selectivo y reversible de los receptores $P2Y_{12}$ que se administra por vía i.v. y cuenta con una semivida muy corta.[360] Por eso, el cangrelor alcanza una inhibición plaquetaria potente enseguida (inhibición > 90% a los pocos minutos), restableciéndose la función plaquetaria basal en los primeros 60 min después de su retirada. Sin embargo, el cangrelor no ha mostrado ningún beneficio clínico en dos grandes estudios de fase III sobre pacientes sometidos a ICP.[361,362] Posiblemente, esto se debe a las limitaciones en el diseño de estos estudios. Hoy se examina el cangrelor en otro gran estudio clínico de fase III sobre pacientes sometidos a ICP, como estrategia de transición hacia la cirugía de revascularización cardíaca cuando la retirada del tratamiento oral con antagonistas de los receptores $P2Y_{12}$ comporta un mayor riesgo de episodios de isquemia. El elinogrel es otro antagonista de los receptores $P2Y_{12}$, el único que puede administrarse por vía oral e i.v.; recientemente, se ha terminado la investigación de fase II.[363]

Otra familia emergente de antiagregantes inhibe el receptor de la trombina plaquetaria o los receptores activados por proteasas (PAR).[364] Esta vía reviste una importancia fundamental, puesto que la trombina se considera el activador más potente de las plaquetas. El principal receptor de trombina de las plaquetas humanas es PAR-1; los antagonistas de PAR-1 bloquean la unión de la trombina a su receptor e inhiben, en consecuencia, la activación y agregación plaquetarias inducidas por la trombina. Las observaciones preclínicas revelan que la inhibición del receptor plaquetario PAR-1 interfiere de forma selectiva en la activación plaquetaria inducida por la trombina, pero no en la generación de fibrina mediada por la trombina ni en la coagulación que resulta esencial para la hemostasia.[364] Por eso, los antagonistas PAR-1 podrían causar una inhibición plaquetaria más amplia sin el riesgo de un mayor sangrado, si se administran con la biterapia antiagregante actual de referencia. En los estudios clínicos para la prevención de la trombosis arterial se están usando, en este momento, los antagonistas PAR-1: *atopaxar* (E5555) y *vorapaxar* (SCH530348). Se han obtenido datos alentadores en los estudios clínicos de fase II con ambos preparados.[364] Sin embargo, los grandes estudios de fase III suscitan dudas sobre el mayor riesgo de hemorragia. En el estudio Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) se comparó vorapaxar con un placebo en 12.944 pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Este estudio se clausuró de forma prematura por razones de seguridad, en concreto por la mayor tasa de hemorragia moderada y grave en el grupo de vorapaxar y por la tasa del 5,2% en el del placebo (7,2 frente a 5,3%; $P < 0{,}001$) así como por las tasas de hemorragia intracraneal (1,1 y 0,2%; $P < 0{,}001$). Se apreció una tendencia al descenso de los episodios de isquemia entre los pacientes que habían recibido vorapaxar (tasa de mortalidad cardiovascular, infartos de miocardio, accidente cerebrovascular, isquemia recidivante con reingreso o revascularización coronaria urgente del 18,5% a los 2 años frente al 19,9%; $P = 0{,}07$).[365]

Los demás fármacos inhiben la activación plaquetaria inducida por TXA_2 y mediada por los receptores de tromboxano.[366] La base para el desarrollo de antagonistas del receptor TP (p. ej., terutrobán) es que las plaquetas podrían continuar exponiéndose a TXA_2 a pesar del bloqueo completo de COX-1 con el ácido acetilsalicílico. En este instante se realizan estudios preclínicos y clínicos con esta familia de inhibidores plaquetarios y con otras dianas, como los receptores de serotonina y de colágeno.

Tratamiento anticoagulante

La importancia de los tratamientos anticoagulantes es el bloqueo de la actividad de los factores de coagulación. El conocimiento de la función de los factores de la coagulación en los procesos trombóticos

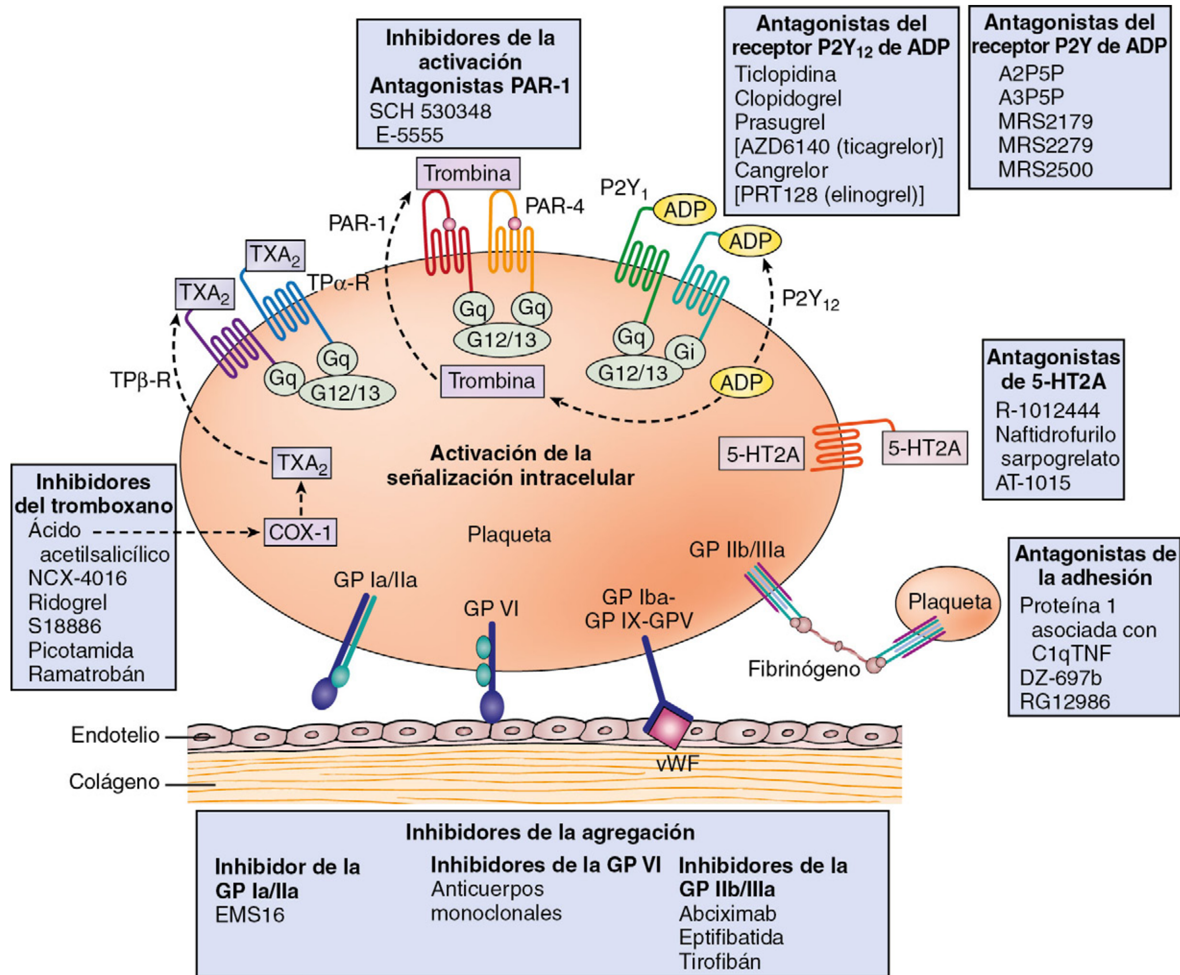


FIGURA 7-13 Lugares de acción de los antitrombóticos y antiagregantes plaquetarios actuales y emergentes. La adhesión de las plaquetas al endotelio ocurre en los lugares de daño vascular mediante la unión de los receptores glucoproteínicos *(GP)* a las proteínas expuestas de la matriz celular (colágeno y factor de von Willebrand *[vWF]*). La activación plaquetaria tiene lugar a través de procesos complejos de señalización intracelular y ocasiona la producción y liberación de varios agonistas, como el tromboxano A_2 *(TXA_2)* y el difosfato de adenosina *(ADP)*, así como la producción local de trombina. Estos factores se unen a los receptores respectivos acoplados a la proteína G, mediando en la activación paracrina y autocrina de las plaquetas. Además, potencian recíprocamente sus efectos (la señalización del receptor $P2Y_{12}$ modula la generación de trombina). La integrina plaquetaria esencial GP IIb/IIIa media en el paso final común de activación plaquetaria, experimentando un cambio en su conformación y uniendo el fibrinógeno y vWF, con lo que se agregan las plaquetas. El resultado neto de estas interacciones es la formación de un trombo mediado por las interacciones entre las plaquetas y la fibrina. Los tratamientos actuales y emergentes inhiben los receptores plaquetarios, las integrinas y las proteínas que participan en la activación plaquetaria, y abarcan los inhibidores del tromboxano, los antagonistas de los receptores de ADP, los inhibidores de la GP IIb/IIIa o los nuevos antagonistas de los receptores activados de las proteasas y los antagonistas de la adhesión. Los preparados con acción reversible se indican entre *corchetes. 5-HT2A,* receptor de 5-hidroxitriptamina 2A receptor; *TP,* receptor de tromboxano. *(Tomado de Angiolillo DJ, Capodanno D, Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis.* Eur Heart J *2010;31:17-28.)*

ha llevado a desarrollar anticoagulantes que actúan sobre marcadores específicos y, a su vez, ha facilitado la aparición de anticoagulantes con perfiles más favorables de seguridad (menos hemorragia) y eficacia (menos trombosis). Los factores IIa y Xa son dos proteasas de serina con una misión cardinal en la cascada de la coagulación, que han constituido dianas para el desarrollo de numerosos anticoagulantes. Los anticoagulantes se clasifican según la enzima de la coagulación concreta que se inhiba: antifactor IIa o antitrombinas, antifactor Xa, etc. Además, se clasifican según los efectos inhibitorios sean directos o indirectos, es decir, precisen de un cofactor.

HEPARINA NO FRACCIONADA

Mecanismos de acción

La heparina no fraccionada (HNF) es una mezcla heterogénea de diversos polisacáridos con un peso molecular variable (2.000 a 30.000 Da). Tiene dos componentes estructurales esenciales para la función: 1) una secuencia pentasacárida única, la principal responsable de la inhibición del factor Xa, y 2) cadenas sacáridas con longitudes mayores de 18 unidades, requeridas para inhibir la trombina. La secuencia pentasacárida se precisa para la unión de la HNF a la antitrombina (AT), con lo que la potencia de la AT se eleva hasta 1.000 veces (fig. 7-14). Ese complejo HNF-AT inactiva varias proteasas, como los factores IIa, Xa, IXa, XIa y XIIa. El factor IIa, o trombina, y el factor Xa son los más sensibles a la AT activada, pero la trombina es unas 10 veces más sensible que el factor Xa.[367] La unión del pentasacárido a la AT determinó un cambio en la conformación de AT que pasa de ser un inhibidor lento de la trombina a otro rapidísimo.[367,368] Sin embargo, la longitud de las cadenas de HNF debe ser lo suficientemente larga para tender un puente entre la AT y la trombina y formar el complejo ternario que inhibe la trombina.[367,368] Una vez formado, este complejo ternario inhibe la trombina en mayor medida que el factor Xa. Las cadenas de HNF con menos de 18 unidades sacáridas no pueden formar este complejo ternario (HNF-AT-trombina), por lo que inhiben fundamentalmente al factor Xa a través del efecto de la AT sobre la trombina, como se expone en el capítulo de heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

El aclaramiento de la HNF ocurre a través de dos procesos diferentes: 1) la vía principal de eliminación a través de una despolimerización rápida, pero saturable, en la que la HNF se une a las células endoteliales y los macrófagos,[369] y 2) el mecanismo más lento de aclaramiento de primer orden mediante depuración renal no saturable, sobre todo cuando se aplican dosis supraclínicas de HNF.[370] Esta cinética convierte la respuesta anticoagulante a la heparina en no lineal con las dosis terapéuticas; la intensidad y la duración del efecto aumentan de manera proporcional a la dosis. Por eso, la semivida biológica aparente de la heparina se eleva desde 30 min, cuando se aplica un bolo i.v. de 25 U/kg, hasta 60 min para un bolo i.v. de 100 U/kg y 150 min para un bolo de 400 U/kg.[371]

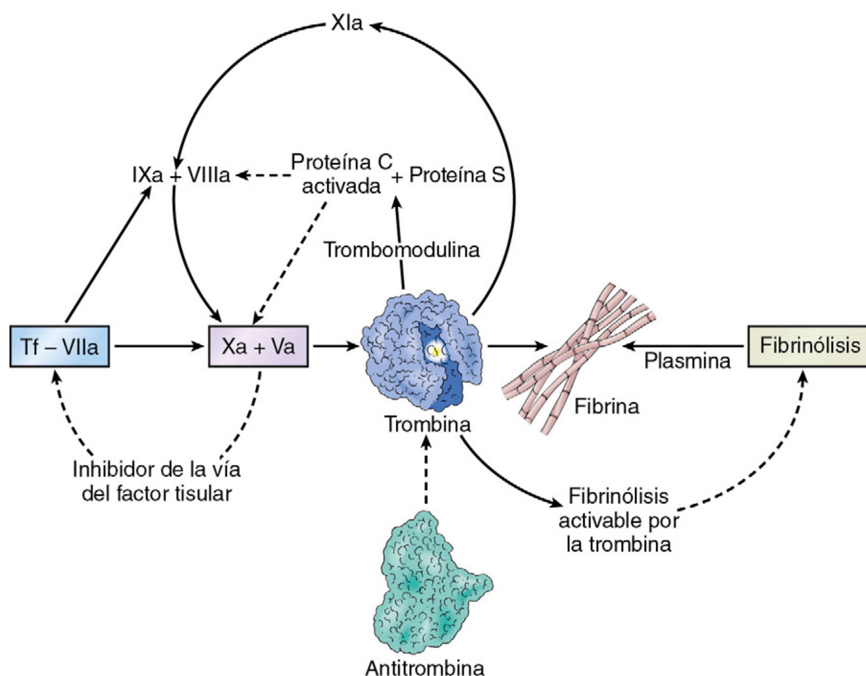


FIGURA 7-14 Mecanismo de generación de la trombina. La activación de la coagulación se basa en una cascada escalonada de proteasas que acaba generando el bastidor de la fibrina. Tras la lesión vascular, la expresión del factor tisular por las células endoteliales constituye un paso crítico para la formación inicial de fibrina, mientras que la activación de los factores XI, IX y VIII es fundamental para que prosiga la formación de fibrina. La molécula de trombina desempeña una misión esencial dentro de la cascada de la coagulación. La formación del coágulo depende en gran medida de los mecanismos anticoagulantes naturales que confinan el proceso hemostático al foco del daño vascular. La mayoría de estos anticoagulantes naturales se dirigen contra la síntesis o la acción de la trombina, y comprenden la antitrombina y el sistema de la proteína C. Las *líneas continuas* denotan vías activadoras y las *líneas discontinuas* vías inhibitorias. *(Tomado de Di Nisio M, Middledorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors.* N Engl J Med *2005;353:1028-1040.)*

Debido a este aclaramiento tan rápido, el efecto anticoagulante de la HNF desaparece a las pocas horas de su retirada y se corre el riesgo de reactivación del proceso de la coagulación, denominado *rebote heparínico,* con la posibilidad consiguiente de trombosis.[372]

La HNF posee actividad anticoagulante y otros efectos biológicos derivados de sus propiedades heterogéneas de unión a diversas células y proteínas. El efecto no anticoagulante con mayor interés clínico de la HNF es su capacidad para la actividad plaquetaria mediada por el sistema inmunitario, conocido como *trombocitopenia inducida por la heparina* (TIH).[371]

Indicaciones

La HNF se ha utilizado para el tratamiento de la angina inestable y del IMSEST durante muchos años y sus efectos beneficiosos, cuando se añade a los antiagregantes, son claros.[279,280] Además, se han realizado muchos estudios con antiagregantes y la coadministración de heparina, donde se ha establecido esta como tratamiento de categoría IA para uso con los inhibidores plaquetarios. Asimismo, en los estudios clínicos se ha examinado la utilidad de la heparina como tratamiento adyuvante de la fibrinólisis. El uso de heparina por vía subcutánea (s.c.) o i.v., como complemento de la estreptocinasa, suscita todavía controversia pero se aconseja heparina a los pacientes tratados con estreptocinasa que corren un alto riesgo de trombosis.[279,280] Los enfermos que padecen un IMEST y reciben el activador del plasminógeno tisular (tPA) también deben recibir un bolo i.v. de 60 U/kg de heparina (4.000 U, como máximo, al comienzo de la infusión de tPA, seguido de una infusión inicial de mantenimiento de 12 U/kg/h, con un máximo de 1.000 U/h, para mantener el tiempo de tromboplastina parcial activada [TTPa] entre 1,5 y 2 veces el valor de control).[280] En principio, basta con una infusión de 48 h si se administra ácido acetilsalicílico; el tratamiento i.v. con heparina solo debe mantenerse si existe un alto riesgo de embolia sistémica, por ejemplo, en un gran infarto de la cara anterior del miocardio, en la ICC, en un caso de embolia sistémica previa o en la FA. Por lo demás, para la profilaxis pasajera de la trombosis venosa únicamente está indicado el tratamiento con dosis bajas de heparina (7.500 U/12 h s.c.), si bien se ha propuesto que esta misma estrategia podría aplicarse a los pacientes que reciben reteplasa o tenecteplasa (TNK).[280]

Posología

La dosis de HNF para los pacientes con un síndrome coronario agudo suele ajustarse para mantener el TTPa con una intensidad equivalente a la de una concentración de heparina de 0,2 a 0,4 U/ml, determinada mediante titulación con protamina, o una concentración de la actividad antifactor Xa de 0,3 a 0,7 U/ml. En el caso de muchos reactivos TTPa, esto equivale a un cociente de 1,5:2,5 (TTPa del paciente/control).[279,280] El tratamiento con la HNF suele iniciarse en el momento de la presentación clínica en los pacientes con un síndrome coronario agudo. Para la angina inestable o el IMSEST se aplica un bolo i.v. inicial de 60 a 70 U/kg (4.000 U como máximo) seguido de la infusión continua de 12 a 15 U/kg/h (1.000 U/h como máximo).[279,280] A los pacientes con un IMEST que reciban tratamiento fibrinolítico diferente a la estreptocinasa, se les administran dosis bajas de HNF, con un bolo i.v. inicial de 60 U/kg (4.000 U como máximo) seguido de una infusión continua de 12 U/kg/h (1.000 U/h como máximo), ajustada para mantener el TTPa entre 1,5 y 2 veces el valor de control (~50 a 70 s). El TTPa debe vigilarse 6 h después de cualquier cambio posológico o cuando varíe el estado del paciente de un modo llamativo. La infusión de HNF después del tratamiento fibrinolítico no debe sobrepasar, en principio, las 48 h. Para ajustar la posología hay que tomar en cuenta el peso corporal bajo del paciente, una edad avanzada o el sexo femenino, que se asocian a respuesta TTPa mayores a la HNF. El efecto anticoagulante de la HNF se puede revertir enseguida con un bolo i.v. de protamina: 1 mg de protamina neutraliza 100 U de HNF. El tabaco y la diabetes se asocian a una respuesta atenuada a la HNF. La *resistencia a la heparina* describe el fenómeno de la respuesta insuficiente a la HNF, que exige la administración de dosis superiores a las habituales para obtener el efecto anticoagulante deseado.[373]

Efectos secundarios y contraindicaciones

El principal efecto secundario de la HNF es el sangrado. El riesgo de sangrado con la HNF i.v. es inferior al 3%, según los estudios recientes.[374] El riesgo de hemorragia aumenta conforme lo hace la dosis de heparina, cuando se administran antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes orales de forma concomitante y con la edad avanzada (>70 años).[374] Otro problema de la heparina es la aparición de TIH, generalmente entre 5 y 15 días después de iniciar la heparinoterapia. Los pacientes expuestos con anterioridad a la heparina pueden sufrir una trombocitopenia más temprana. La TIH se debe a la unión de la heparina a las plaquetas, con la activación de estas y la liberación del factor plaquetario IV.[375-377] Se generan anticuerpos contra el complejo heparina-factor plaquetario IV. Los procesos trombóticos asociados a la TIH podrían deberse a una activación plaquetaria de mediación inmunitaria y a la formación de micropartículas. En el caso de la TIH hay que seleccionar un fármaco antitrombínico diferente. En menos ocasiones, el uso prolongado de la heparina comporta la aparición de osteoporosis y, rara vez, de reacciones alérgicas.

HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

Mecanismos de acción

El uso de la HNF adolece de ciertas limitaciones, como la unión inespecífica, la producción de anticuerpos antiheparínicos que pueden inducir trombocitopenia, la necesidad de infusión i.v. continua y de

vigilancia periódica. Dadas las múltiples limitaciones asociadas al uso de la HNF se han desarrollado HBPM. Estas últimas son inhibidores potentes de la trombina (efectos anti-IIa) y del factor Xa y no necesitan la infusión i.v. continua ni una monitorización frecuente.[378] Las HBPM se pueden administrar por vía s.c. y no requieren monitorización, ya que se absorben de forma más rápida y previsible. Estas preparaciones provocan menos efectos agonistas plaquetarios y se asocian menos veces a TIH. Tras su inyección s.c., la respuesta anticoagulante es más previsible y la biodisponibilidad excede del 90%. Los valores anti-Xa alcanzan un máximo entre 3 y 5 h después de administrar una dosis s.c. de HBPM.[348,380] La semivida de eliminación de las HBPM apenas depende de la dosis y varía entre 3 y 6 h después de inyectar la dosis s.c. No obstante, las HBPM se eliminan por los riñones, de modo que el efecto anti-Xa se prolonga y la actividad anti-Xa se acumula de manera lineal entre los pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min.

Las HBPM se producen mediante despolimerización de las cadenas polisacáridas de la HNF, y se obtienen fragmentos de entre 2.000 y 10.000 Da.[348,380] Estas cadenas más cortas contienen una secuencia pentasacárida única, necesaria para la unión a la AT, pero resultan demasiado cortas (<18 sacáridos) para formar el complejo ternario que entrecruza la AT y la trombina. Por eso, el efecto principal de las HBPM se limita a una inhibición del factor Xa dependiente de la AT. Si se compara con la HNF, en la que la relación de inhibición del factor Xa y de la trombina es de 1:1, las HBPM determinan una relación entre la inhibición del factor Xa y el de la trombina que oscila entre 2:1 y 4:1.[381] Además, estas HBPM se unen menos a las proteínas del plasma y a las células que la HNF, de modo que su perfil farmacocinético es más favorable y previsible.

A pesar de los múltiples preparados heparínicos diferentes de bajo peso molecular, la enoxaparina es la mejor investigada en los estudios clínicos sobre angina inestable/IMSEST, IMEST e ICP. La diferencia principal entre las HBPM radica en su peso molecular y, en consecuencia, en la relación relativa entre la actividad anti-Xa y anti-IIa: la enoxaparina posee un peso molecular medio de 4.200 Da y una relación anti-Xa/anti-IIa de 3,8; la dalteparina, con un peso molecular medio de 6.000 Da, tiene una relación anti-Xa/anti-IIa de 2,7.

Indicaciones

La seguridad y la eficacia de las HBPM se han investigado en pacientes con angina inestable/IMSEST e IMEST, así como durante la ICP.[279,280,381] Según el metaanálisis de Petersen et al., en el que se agruparon datos de seis estudios de enoxaparina en la angina inestable/IMSEST, la mortalidad y el infarto de miocardio disminuyeron significativamente a los 30 días, sobre todo entre los pacientes que no habían recibido ningún preparado antitrombínico antes de la aleatorización.[383] En cambio, las observaciones efectuadas con otras HBPM, como la dalteparina y la fraxiparina, no han resultado tan alentadoras. Esto podría explicarse por la mayor relación anti-Xa/anti-IIa de la enoxaparina en comparación con la dalteparina, la mayor gravedad de los pacientes reclutados en los estudios publicados y la extensión de las acciones antitrombóticas para incluir una inhibición de la agregación plaquetaria por supresión de la liberación de vWF.[384] En el estudio más grande y reciente, en el que se comparó la enoxaparina con la HNF, se aleatorizó a 10.027 pacientes de alto riesgo con angina inestable/IMSEST aspirantes a una estrategia invasiva temprana bajo el tratamiento con ácido acetilsalicílico, clopidogrel e inhibidores de la GP IIb/IIIa, ajustados según la guía.[385] La variable combinada principal de muerte o infarto de miocardio no difirió, a los 30 días, entre la enoxaparina y la HNF. El sangrado mayor de grado Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) se elevó significativamente más con la enoxaparina que con la HNF, lo que se atribuyó, en gran parte, a los efectos del cambio anticoagulante como resultado del uso de anticoagulantes antes de la aleatorización. Las guías de ACC/AHA recomiendan el uso de enoxaparina, pero ninguna otra HBPM, sobre la HNF para el tratamiento conservador de la angina inestable/IMSEST.[279,280] Probablemente los enfermos con valores elevados de troponina obtengan el beneficio máximo.

Se han evaluado la seguridad y la eficacia de la enoxaparina, frente a la HNF, como tratamiento adyuvante de los pacientes aquejados de un IMEST que reciben fibrinolíticos. Si se compara con la HNF, la enoxaparina, sumada a los fibrinolíticos, reduce el riesgo de reinfarto intrahospitalario o isquemia refractaria pero aumenta la tasa de hemorragia intracraneal entre los enfermos de más de 75 años.[386,387] En el estudio ExTRACT-TIMI 25, los investigadores aleatorizaron enoxaparina o una HNF durante al menos 48 h a 20.506 pacientes con un IMEST en tratamiento trombolítico.[388] Aún más importante, se aplicó una dosis más baja de enoxaparina a los pacientes mayores de 75 años (no se administró ningún bolo y la dosis s.c. se redujo hasta 0,75 mg/kg dos veces al día) y a aquellos con alteraciones de la función renal, definida como un aclaramiento de creatinina estimado mayor de 30 ml/min (1 mg/kg s.c. una vez al día). El tratamiento con enoxaparina redujo significativamente el riesgo de muerte y reinfarto a los 30 días, en comparación con la HNF (9,9 frente a 12%; $P = 0{,}001$). El sangrado mayor TIMI aumentó significativamente dentro del grupo de enoxaparina (2,1 frente a 1,4% con HNF). El beneficio clínico neto –ausencia de muerte, infarto no mortal o hemorragia intracraneal– favoreció a la enoxaparina y ocurrió con independencia del tipo de fibrinolítico o de la edad del paciente.[389,390]

Posología

El tratamiento anticoagulante debe añadirse cuanto antes al tratamiento antiagregante de los pacientes con angina inestable/IMSEST, en el momento de su llegada al centro sanitario.[279,280] Si se escoge una estrategia invasiva, la enoxaparina (1 mg/kg s.c., dos veces al día) posee eficacia comprobada, tanto si se sigue finalmente la estrategia invasiva u otra conservadora. Hay que prestar atención para ajustar bien la dosis de la HBPM de los pacientes con insuficiencia renal (1 mg/kg s.c. cada 24 h para pacientes con un aclaramiento estimado de creatinina inferior a 30 ml/min). Si se ha elegido una HBPM como anticoagulante inicial, se mantendrá sin que se acumule la HNF. Si se somete al paciente a una ICP, la enoxaparina se puede administrar de varias formas. La primera alternativa consiste en aplicar 1 mg/kg s.c., dos veces al día; si se utiliza esta vía, hay que verificar que la última dosis de la HBPM s.c. se haya administrado en las 8 h anteriores a la intervención y que se hayan aplicado, como mínimo, dos dosis s.c. de la HBPM con anterioridad para alcanzar el estado de equilibrio. La segunda alternativa, si la última dosis de enoxaparina se aplicó entre 8 y 12 h antes de la ICP, es administrar un bolo i.v. de 0,3 mg/kg de enoxaparina en el momento de la ICP. La tercera modalidad se basa en 1 mg/kg de enoxaparina por vía i.v., si no se utiliza ningún inhibidor de la GP IIb/IIIa, o 0,75 mg/kg si se usa un inhibidor de la GP IIb/IIIa en el momento de la ICP.[279,280] Para la ICP programada, la dosis de 0,5 mg/kg i.v. ha resultado segura en el estudio Safety and Efficacy of Enoxaparin in PCI Patients, an International Randomized Evaluation (STEEPLE).[391]

La posología recomendada de la enoxaparina para los pacientes con un IMEST y función renal preservada, tratados con fibrinolíticos, es de 30 mg en bolo i.v. seguido de 1 mg/kg s.c. cada 12 h (como máximo, 100 mg para las dos primeras dosis s.c.) si el paciente tiene menos de 75 años; si tiene más de 75, no se aplica ningún bolo i.v., sino 0,75 mg/kg s.c. cada 12 h (con un máximo de 75 mg para las dos primeras dosis s.c.). Se prefiere la enoxaparina sobre la HNF y debe aplicarse antes que los fibrinolíticos. Habitualmente, el régimen enoxaparínico se mantiene durante el ingreso o hasta el octavo día, si el paciente sigue en el hospital. El tratamiento continuado después del alta no ha resultado beneficioso.[280]

Efectos secundarios y contraindicaciones

Como sucede con la HNF, la HBPM no debe administrarse a los pacientes con contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante, del tipo de sangrado activo, trombocitopenia importante, neurocirugía reciente, hemorragia intracraneal o cirugía ocular. Se extremará la cautela ante los enfermos con diátesis hemorrágica, metástasis cerebral, traumatismo importante reciente, endocarditis o hipertensión grave. La HBPM se asocia a menos sangrado mayor que la HNF en la tromboembolia venosa aguda. La HNF y las HBPM no incrementan el sangrado mayor en los síndromes de isquemia coronaria, pero comportan un aumento del sangrado mayor en el accidente cerebrovascular isquémico.[392] Las complicaciones hemorrágicas se acrecientan entre los pacientes con disfunción renal, que precisan un ajuste adecuado de la dosis de enoxaparina. Si las complicaciones hemorrágicas se deben al uso de HBPM, se administrará sulfato de protamina para neutralizar el efecto anti-IIa de la HBPM; no obstante, el grado de neutralización por la protamina de la actividad anti-Xa de la HBPM es variable e incierto. Los pacientes tratados con HBPM pueden presentar TIH, por lo que se desaconseja el uso de estos fármacos si el paciente tiene una TIH conocida o sospechada.

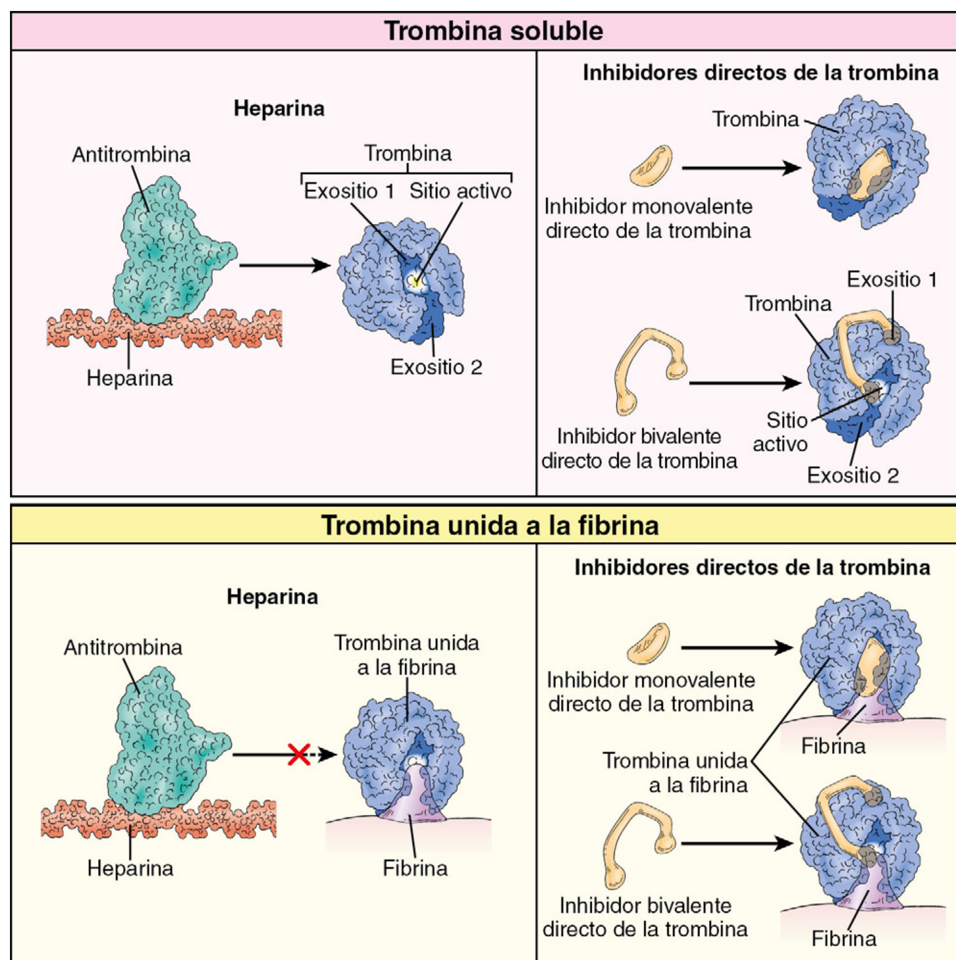


FIGURA 7-15 Mecanismo de acción de los inhibidores directos de la trombina, en comparación con la heparina. En ausencia de heparina, la velocidad de inactivación de la trombina por la antitrombina es bastante baja pero, después del cambio conformacional inducido por la heparina, la antitrombina se une de manera irreversible a la trombina e inhibe su sitio activo. Así pues, la actividad anticoagulante de la heparina se debe a su capacidad para generar un complejo ternario heparina-trombina-antitrombina. La actividad de los inhibidores directos de la trombina (IDT) no depende de la presencia de antitrombina, sino de la interacción directa de estos fármacos con la molécula trombina. Pese a que los IDT bivalentes se unen simultáneamente al exositio 1 y al sitio activo, los fármacos monovalentes de este grupo solo interaccionan con un sitio activo de la enzima. En la parte inferior se aprecia que el complejo heparina-antitrombina no puede unir la trombina ligada a la fibrina, mientras que, en virtud de su mecanismo de acción, los IDT se pueden unir e inhibir la actividad no solo de la trombina soluble sino también de la ligada a la fibrina, como sucede en el caso del coágulo de sangre. *(Tomado de Di Nisio M, Middledorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors.* N Engl J Med *2005;353:1028-1040.)*

INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA

Los inhibidores directos de la trombina (IDT), actualmente comercializados y aprobados para su uso, son la lepirudina, el argatrobán y la bivalirudina.[393] Todos los IDT despliegan sus efectos anticoagulantes mediante la unión directa a la trombina (fig. 7-15). A su vez, esto inhibe la actividad de la trombina y la activación de otros factores de la coagulación mediados por la trombina (p. ej., fibrina a partir del fibrinógeno) así como la agregación plaquetaria que induce la trombina.[393] Los IDT inhiben la trombina unida al coágulo y la libre, por lo que podrían utilizarse potencialmente en clínica en el contexto del síndrome coronario agudo y la ICP.

HIRUDINA (LEPIRUDINA)

Mecanismos de acción

La hirudina es un polipéptido hallado en las glándulas salivales de la sanguijuela *Hirudo medicinalis* y es uno de los inhibidores naturales más potentes de la trombina. Se han empleado diversas técnicas bioquímicas y de biología molecular para examinar la naturaleza específica de la interacción entre hirudina y trombina. La región aminoterminal de la hirudina se une, a través de una interacción hidrófoba, con el sitio de unión apolar de la trombina. La región carboxiterminal parece unirse iónicamente al exositio de unión a los aniones de la trombina. La interacción directa entre la hirudina y el sitio catalítico, así como el exositio de unión aniónico de la trombina, probablemente explica su potente inhibición de todas las reacciones mediadas por la trombina, inhibición que resulta equipotente para la trombina libre y la unida a la fibrina. Los índices más habituales de la actividad anticoagulante de la hirudina son el tiempo de trombina (TT) y el TTPa. La hirudina carece de efecto directo sobre la agregación o secreción plaquetarias y no modifica de forma significativa el tiempo de sangría.

Indicaciones y posología

En los estudios TIMI 9 y Global Utilization of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) II se comparó una dosis única de heparina con una dosis única de hirudina.[394,395] En los dos estudios se emplearon, inicialmente, dosis altas de hirudina (bolo de 0,6 mg/kg seguido de 0,2 mg/kg/h) y se ajustó la heparina al peso; los dos estudios se terminaron antes de tiempo debido a la tasa inadmisiblemente elevada de hemorragia intracerebral en ambos grupos de tratamiento. Estos estudios se continuaron como TIMI 9b y GUSTO IIb con dosis más bajas, tanto de hirudina (bolo de 0,1 mg/kg seguido de 0,1 mg/kg/h) como de heparina (no ajustada al peso). Los resultados del estudio TIMI 9b indicaron que la eficacia de la heparina y la hirudina, como tratamiento coadyuvante de la estreptocinasa o de la tPA de sujetos con IAM con onda Q, es la misma, sin que aparezcan diferencias en los episodios de sangrado. Los resultados del estudio GUSTO IIb mostraron un beneficio marginalmente significativo de la hirudina sobre la heparina poco después del infarto entre los sujetos con infarto de miocardio con onda Q y sin ella; sin embargo, este efecto se amortiguó con el tiempo.[396] Los resultados del estudio Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) 2 indican que la hirudina recombinante puede ayudar, en comparación con la heparina, a prevenir la mortalidad

cardiovascular, el infarto de miocardio y la angina refractaria, y que su perfil de seguridad para los pacientes que sufren angina inestable/IMSEST y que reciben ácido acetilsalicílico es aceptable.[397] En este estudio se asignaron al azar heparina e hirudina durante 72 h a 10.141 pacientes. Al cabo de 7 días, el 4,2% de los pacientes del grupo de la heparina y el 3,6% de los del grupo de la hirudina habían experimentando una muerte de origen cardiovascular o un nuevo infarto (RR: 0,84; IC al 95%: 0,69 a 1,02; $P = 0{,}077$).[397]

Una aplicación clínica aprobada de la hirudina (lepirudina) recombinante es el tratamiento de la TIH. En comparación con los testigos históricos, los pacientes tratados con lepirudina han mostrado incidencias sistemáticamente menores de las variables combinadas, sobre todo por el descenso en el riesgo de nuevas complicaciones tromboembólicas.[393] Se aplica un bolo de 0,4 mg/kg, seguido de una infusión de 0,15 mg/kg/h durante 72 h manteniendo el TTPa entre 60 y 100 s. El margen terapéutico es estrecho y exige una monitorización. Durante el tratamiento con lepirudina, las relaciones de TTPa de 1,5 a 2,5 comportan una eficacia clínica óptima, con un riesgo moderado de sangrado; las relaciones menores de 1,5 resultan subterapéuticas y las superiores a 2,5 conllevan un alto riesgo de sangrado. La semivida plasmática de la hirudina es de 60 min después de su inyección i.v.[398] El aclaramiento ocurre sobre todo en los riñones, lo que obliga a reducir la dosis incluso en la insuficiencia renal leve.[398] Los episodios hemorrágicos que precisen transfusión resultaron significativamente más frecuentes entre los pacientes tratados con lepirudina que entre los testigos históricos. La lepirudina también se ha empleado para la anticoagulación de pacientes sometidos a circulación extracorpórea durante una operación a corazón abierto; no obstante, no hay datos amplios sobre este grupo de pacientes.

Efectos secundarios y contraindicaciones

La hirudina no debe administrarse si está contraindicada la anticoagulación. El riesgo de sangrado con la hirudina aumenta cuando se administran anticoagulantes o antiagregantes de forma simultánea. La hirudina se depura por los riñones y no debe aplicarse a pacientes con disfunción renal. La lepirudina puede inducir la formación de anticuerpos contra la hirudina hasta en un 40% de las ocasiones; estos enfermos podrían sufrir una anafilaxia en caso de reexposición.

ARGATROBÁN

Mecanismos de acción

El argatrobán es un inhibidor directo y sintético de la trombina proveniente de la L-arginina.[393] Este compuesto es un derivado sintético de la arginina con sustitución N2, que se une al sitio catalítico de la trombina con gran afinidad. La unión es rápida y reversible, tanto a la trombina unida al coágulo como a la soluble. El argatrobán se metaboliza a través de la vía CYP 3A4 en el hígado y su semivida alcanza 45 min. Su unión reversible facilita el restablecimiento rápido de la hemostasia normal al suspender el tratamiento. El argatrobán dispone de una respuesta previsible a la dosis, que se correlaciona con los cambios en los parámetros anticoagulantes.

Indicaciones

Los estudios con argatrobán han medido, sobre todo, su uso como tratamiento adyuvante de los fibrinolíticos, su utilidad frente a la TIH y su eficacia en pacientes sometidos a angioplastia coronaria.[279,280] Los datos sobre el argatrobán resultan limitados, por lo que solo está aprobado en la TIH. El argatrobán determina un incremento de TTPa y TT que depende de la dosis. La semivida del efecto anticoagulante es de unos 25 min si se administra argatrobán solo. En los pacientes con TIH que reciben argatrobán i.v. se ha observado un efecto beneficioso, en comparación con el de los testigos históricos. El tratamiento de la TIH con argatrobán mejora los resultados, en comparación con los testigos históricos, sobre todo en lo que se refiere a nueva trombosis o muerte causada por trombosis.[399]

Posología

El argatrobán (0,5 a 5 μg/kg/min durante 4 h) se administra a sujetos con angina inestable. En caso de TIH, se ajusta la infusión de 2 μg/kg/min de argatrobán para mantener un TTPa entre 1,5 y 3 veces el valor basal durante una media de 5 a 7 días. El argatrobán no se elimina por los riñones, por lo que no es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal.

Efectos secundarios y contraindicaciones

Los pacientes con contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante deben evitar el argatrobán, que se metaboliza en el hígado. Si existe una alteración de la función hepática, la concentración máxima y la semivida del argatrobán aumentan entre dos y tres veces y el aclaramiento se reduce a una cuarta parte del de los voluntarios sanos.

BIVALIRUDINA (HIRULOG)

Mecanismos de acción

Los inhibidores de la trombina derivados de la hirudina, conocidos como *hirulogs,* son péptidos sintéticos que contienen dos dominios diferentes de hirudina con actividad antitrombínica. Las modificaciones sutiles de los hirulogs aumentan su afinidad por la trombina hasta un grado equivalente al de la hirudina nativa. La bivalirudina (hirulog-1) es un polipéptido de 20 aminoácidos y una versión sintética de la hirudina. Su dominio aminoterminal D-Phe-Pro-Arg-Pro, que interacciona con el sitio activo de la trombina, se une a través de cuatro residuos Gly al análogo dodecapéptido del carboxitérmino de la hirudina (exositio de la trombina; v. fig. 7-15).[400] La bivalirudina crea un complejo estequiométrico 1:1 con la trombina pero, una vez ligada, la trombina escinde el aminotérmino de la bivalirudina, restableciéndose la actividad trombínica.[401] La bivalirudina posee una semivida de 25 min y la proteólisis, el metabolismo hepático y la excreción renal contribuyen a su depuración.[402,403] La semivida de la bivalirudina se prolonga en la insuficiencia renal grave, y los enfermos dializados precisan un ajuste posológico.[404] A diferencia de la hirudina, la bivalirudina no resulta inmunógena, aunque los anticuerpos antihirudínicos pueden presentar una reacción cruzada con la bivalirudina, de consecuencias clínicas desconocidas.[393] La experiencia en los estudios clínicos respalda el uso de bivalirudina por los pacientes con angina inestable/IMSEST,[405] por aquellos con IMEST sometidos a ICP primaria como alternativa a la HNF más un inhibidor de la GP IIb/IIIa,[406] por los pacientes que se operan para colocar un injerto de derivación coronaria[407] y por aquellos con TIH.[408]

INDICACIONES Y POSOLOGÍA

La bivalirudina está aprobada en la actualidad para su uso durante la ICP como alternativa a la HNF. El beneficio de la bivalirudina, como anticoagulante, en los pacientes sometidos a ICP ha quedado demostrado en todo el espectro de manifestaciones de la EAC: EAC estable, angina inestable/IMSEST e IMEST. En el estudio Randomized Evaluation in Percutaneous Coronary Intervention Linking Angiomax to Reduced Clinical Events (REPLACE) 2 se repartió al azar bivalirudina más un inhibidor de la GP IIb/IIIa de forma provisional o HNF más un inhibidor de la GP IIb/IIIa de modo programado a enfermos ($n = 6.010$) sometidos a ICP urgente o electiva.[409] Este estudio reveló que la bivalirudina no resultaba inferior a HNF más el inhibidor de la GP IIb/IIIa, a tenor de las variables isquémicas, y que comportaba un número significativamente más bajo de sangrados mayores y menores. En el estudio Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) se aleatorizó uno de tres regímenes antitrombóticos a pacientes con angina inestable/IMSEST ($n = 13.189$): 1) HNF o enoxaparina más un inhibidor de la GP IIb/IIIa; 2) ivalirudina más un inhibidor de la GP IIb/IIIa, o 3) bivalirudina sola.[405] La bivalirudina sola no resultó inferior, a juzgar por la variable combinada de isquemia, y se mostró superior en cuanto al sangrado (3 frente a 5,7% para HNF/enoxaparina más GP IIb/IIIa; $P < 0{,}001$), lo que llevó a un beneficio clínico neto superior de la bivalirudina sola (10,1 frente a 11,7%; $P = 0{,}02$). Aún más importante, el tratamiento con HNF o enoxaparina, previo a la aleatorización, no suprimió el beneficio clínico neto de la bivalirudina.

En el estudio Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarctions (HORIZONS-AMI),[406] se distribuyó HNF más un inhibidor de la GP IIb/IIIa o bivalirudina sola a pacientes con IMEST ($n = 3.602$) que habían acudido en las primeras 12 h desde el inicio de los síntomas y se iban a someter a ICP primaria. Al cabo de 30 días, el grupo tratado solo con bivalirudina experimentó tasas menores de muerte (2,1 frente a 3,1%; $P = 0{,}047$) y sangrado mayor (4,9 frente a 8,3%; $P < 0{,}001$) que el grupo de heparina más el inhibidor de la GP IIb/IIIa, lo que explicó la tasa neta significativamente menor de episodios clínicos adversos (9,2 frente a 12,1%; $P = 0{,}005$). La bivalirudina sola causó una tasa absoluta excesiva de trombosis agudas de la endoprótesis del 1%, lo que probablemente revela la importancia de la presaturación con clopidogrel o prasugrel. Al cabo de 1 año, las tasas

de mortalidad cardíaca (2,1 frente a 3,8%; HR: 0,57; IC: 0,38 a 0,84; $P = 0{,}005$) y de mortalidad por todas las causas (3,5 frente a 4,8%; HR: 0,71; IC: 0,51 a 0,98; $P = 0{,}037$) fueron significativamente menores en el grupo tratado con bivalirudina sola.[410]

La posología actualmente recomendada de bivalirudina en la ICP es un bolo i.v. de 0,75 mg/kg, seguido de la infusión de 1,75 mg/kg/h durante la intervención. Hay que medir el tiempo de coagulación activado 5 min después de la embolada y administrar, si fuera necesario, otro bolo de 0,3 mg/kg. La bivalirudina precisa ajuste posológico en la disfunción renal, pero no se requiere ningún descenso del bolo en ningún caso; la infusión se puede reducir en función del estado anticoagulante si el paciente sufre insuficiencia renal. Los enfermos con una insuficiencia renal moderada (30 a 59 ml/min) requieren una infusión de 1,75 mg/kg/h. Si el aclaramiento de creatinina es menor de 30 ml/min, la velocidad de infusión se reducirá hasta 1 mg/kg/h. Si el paciente está hemodializado, la velocidad de infusión se reducirá hasta 0,25 mg/kg/h y se mantendrá la infusión durante 4 h después de la intervención si el facultativo lo considera necesario.

Inhibidores del factor Xa

FONDAPARINUX

Mecanismos de acción

El fondaparinux es un análogo sintético de la secuencia pentasacárida de unión a la AT de la HNF. El fondaparinux es un inhibidor selectivo del factor Xa que se une de manera reversible a la AT, produciendo un cambio conformacional irreversible del sitio reactivo de esta que potencia su reactividad con el factor Xa.[411] Una vez liberado de la AT, el fondaparinux puede activar nuevas moléculas de AT; se ha observado que su biodisponibilidad tras la inyección s.c. es del 100%, con una absorción rápida, y que el estado de equilibrio se alcanza después de administrar tres a cuatro dosis diarias.[411,412] La semivida de eliminación alcanza 17 h y el aclaramiento es fundamentalmente renal; por eso, está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave. El fondaparinux induce una respuesta anticoagulante previsible y presenta una farmacocinética lineal si se aplica en dosis s.c. de 2 a 8 mg o en dosis i.v. de 2 a 20 mg, que determinan una actividad anti-Xa aproximadamente siete veces mayor que las de las HBPM.[411,412] El efecto anticoagulante del fondaparinux se puede medir en unidades antifactor Xa, pero no se necesita monitorización. El fondaparinux no modifica otros parámetros de la anticoagulación, como el TTPa, el tiempo de coagulación activado o el tiempo de protrombina.[411,412] Posee una unión inespecífica mínima a las proteínas del plasma,[413] no induce la formación de complejos HNF-factor plaquetario IV ni presenta reacción cruzada con los anticuerpos de la TIH, por lo que la TIH ocurre muy pocas veces.[414]

Indicaciones y posología

La eficacia y la seguridad del fondaparinux (2,5 mg s.c. al día), en comparación con la enoxaparina (1 mg/kg s.c. dos veces al día), se evaluó en el estudio OASIS-5 sobre pacientes con angina inestable/IMSEST,[415] donde se probó la no inferioridad de la variable principal (combinación de mortalidad, infarto de miocardio o isquemia recidivante a los 9 días) con una tasa significativamente más baja de sangrado mayor con el fondaparinux, es decir, un beneficio clínico neto superior de este frente a la enoxaparina. Aún más, el fondaparinux también redujo la tasa de mortalidad a los 6 meses, en comparación con la enoxaparina. No obstante, dentro del grupo sometido a ICP se observaron más trombos asociados al catéter en el grupo de fondaparinux, lo que indica que la anticoagulación con fondaparinux solo no basta para la ICP y que se precisa HNF como medida adyuvante.[415,416]

Entre los pacientes con IMEST se ha examinado el fondaparinux como alternativa a la anticoagulación adyuvante convencional en el estudio OASIS-6.[417] Se administraron 2,5 mg de fondaparinux s.c. al día durante 8 días y se comparó su efecto con la ausencia de HNF (estrato I) o la infusión de HNF (estrato II) durante 48 h. Se efectuó una ICP primaria al 25% de los pacientes; se administraron trombolíticos a la mitad y estreptocinasa al 73%. El resultado principal (muerte o infarto de miocardio a los 30 días) se redujo significativamente entre los pacientes tratados con fondaparinux, aunque ello se debió exclusivamente al estrato I. Los pacientes que se sometieron a ICP primaria o que se encontraban en el estrato II no obtuvieron ningún beneficio importante del fondaparinux. Por otra parte, los sometidos a ICP primaria con fondaparinux presentaron más trombos asociados al catéter, más complicaciones coronarias y una tendencia hacia unas tasas más elevadas de muerte e infarto de miocardio que los del grupo HNF. Merece la pena señalar que, a pesar de las recomendaciones de las guías para la administración de fondaparinux en el síndrome coronario agudo, la FDA de los EE. UU. no ha aprobado este uso.

De acuerdo con un estudio de búsqueda de dosis de fondaparinux (frente a enoxaparina) en la angina inestable/IMSEST, el perfil óptimo de eficacia y seguridad del fondaparinux, tras comparar dosis de 4, 8 y 12 mg frente a una dosis de enoxaparina de 1 mg/kg dos veces al día, resultó de 2,5 mg de fondaparinux al día.[418] La dosis de fondaparinux debe reducirse a la mitad en los casos de insuficiencia renal moderada (30 a 50 ml/min).[393] No se aconseja ninguna monitorización de la coagulación. Se recomienda el fondaparinux a los pacientes con SCA (angina inestable/IMSEST) cuando se plantee un tratamiento conservador inicial o una estrategia invasiva diferida. Si a un paciente programado para ICP se le aplica fondaparinux por adelantado, deben administrarse bolos i.v. adicionales de HNF en el momento de la intervención, junto con dosis i.v. adicionales de fondaparinux (2,5 mg si el paciente también recibe un inhibidor de la GP IIb/IIIa, 5 mg en caso contrario). Para los pacientes con IAM con elevación de ST que no se sometan a reperfusión, la dosis recomendada de fondaparinux es de 2,5 mg i.v. (primera dosis), que se continúa inyectando por vía s.c., una vez al día, hasta 9 días. Si el paciente tiene un IAM con elevación de ST y recibe fibrinolíticos, se puede utilizar fondaparinux (2,5 mg i.v. como primera dosis y luego s.c., una vez al día, hasta 9 días) como alternativa a la heparina, pero no debe aplicarse a los pacientes con un IAM con elevación de ST sometidos a ICP primaria.[279,280]

Anticoagulantes orales

WARFARINA

Mecanismos de acción

La warfarina y los derivados cumarínicos son antagonistas de la vitamina K que impiden la interconversión cíclica de la vitamina K y de su 2,3-epóxido. La vitamina K es el cofactor para la carboxilación postraslacional de los residuos de ácido glutámico situados en el aminotérmino de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K –factores II, VII, IX y X– y de las proteínas anticoagulantes C y S. Las propiedades antitrombóticas de los derivados cumarínicos se aplazan durante 72 a 96 h.

Indicaciones

El tratamiento anticoagulante oral, pese a constituir la referencia terapéutica y profiláctica de la trombosis venosa, también se ha investigado para pacientes con cardiopatía isquémica. La warfarina, combinada con el ácido acetilsalicílico o sola, se mostró superior al ácido acetilsalicílico solo, a la hora de reducir la incidencia de episodios combinados después del IAM, pero comportó un mayor riesgo de hemorragia.[419] En el estudio Warfarin-Aspirin Reinfaction Study (WARRIS II), el tratamiento combinado persiguió alcanzar un índice internacional normalizado (INR) de 2 a 2,5; en el grupo tratado solo con warfarina, el objetivo era un INR de 2,8 a 4,2. El uso de una dosis baja y fija de warfarina, añadida al ácido acetilsalicílico, como tratamiento prolongado después del infarto de miocardio no redujo el riesgo combinado de mortalidad cardiovascular, reinfarto o accidente cerebrovascular. El uso de una dosis fija y baja de warfarina, sumado al del ácido acetilsalicílico, redujo el riesgo de accidente cerebrovascular, pero esta era una variable secundaria. La asociación entre ácido acetilsalicílico y warfarina también comportó un mayor riesgo de hemorragia.[420] Aunque los resultados de los estudios son contradictorios, los datos actuales, basados en cerca de 20.000 pacientes que intervinieron en estudios clínicos aleatorizados, revelan que, si se aplican en dosis adecuadas, los anticoagulantes orales reducen las tasas de reinfarto y de accidente cerebrovascular tromboembólico pero a expensas de un mayor peligro de episodios hemorrágicos.[421] De cualquier manera, el uso de la warfarina, incluso en los estudios controlados, está lleno de dificultades, como ocurrió en el estudio WARIS II, donde el INR de un tercio de los pacientes resultó inferior al recomendado y se descartó a personas mayores de 75 años.[421]

Posología

Las dosis de warfarina se deben ajustar según el INR que, a su vez, se basa en el uso del índice internacional de sensibilidad (ISI) asignado a cada reactivo de tromboplastina para normalizar la dosis.

Efectos secundarios y contraindicaciones

Los anticoagulantes orales poseen un margen terapéutico reducido y una relación muy variable entre dosis y respuesta. La complicación más frecuente del tratamiento warfarínico es la hemorragia. Los principales determinantes de la hemorragia inducida por los antagonistas de la vitamina K son la intensidad del efecto anticoagulante, las características del paciente y la duración del tratamiento. Hay pruebas suficientes de que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, basado en un INR de 2,5 (intervalo de 2 a 3), comporta menos riesgo de hemorragia que el tratamiento basado en un INR superior a 3.[392] Una complicación rara del tratamiento warfarínico es la necrosis cutánea. La necrosis cutánea inducida por la warfarina suele aparecer poco después de iniciar el tratamiento y es más común entre los pacientes con carencia de proteína C o S. Los pacientes con carencias conocidas de la proteína C o S deben comenzar el tratamiento con warfarina solo después de haber administrado dosis terapéuticas de heparina. La warfarina también resulta teratógena y debe evitarse su uso en el embarazo, aunque en estos momentos se investiga la utilidad de los anticoagulantes orales frente a las HNF/HBPM durante el embarazo.

NUEVOS ANTICOAGULANTES

La warfarina posee limitaciones bien conocidas como son un margen terapéutico reducido, la necesidad del ajuste impecable de la dosis y las interacciones con otros medicamentos, alimentos y trastornos asociados. En estos momentos se realiza una investigación clínica intensa de inhibidores de los factores IIa y Xa para administración oral que se espera emplear en la trombosis venosa profunda (TVP), FA y síndrome coronario agudo, con la idea de reemplazar a las cumarinas como tratamiento prolongado de los trastornos tromboembólicos (fig. 7-16).[422] El ximelagatrán fue un preparado antitrombínico directo, para uso oral, supuestamente prometedor por su rápida absorción, escasa unión a las proteínas, ausencia de interacciones medicamentosas y uso de una dosis fija. Sin embargo, el ximelagatrán no recibió la aprobación de la FDA debido a su hepatotoxicidad potencial.[423] El dabigatrán es otro inhibidor directo de la trombina para uso oral recién aprobado en clínica para la sustitución de la heparina en los pacientes con FA, de acuerdo con el estudio Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY).[424] El dabigatrán posee una semivida de 12 a 17 h y se administra dos veces al día, sin necesidad de monitorización. El dabigatrán, en dosis de 150 mg, dos veces al día, comportó tasas menores de accidente cerebrovascular y embolia isquémica que la warfarina, y tasas similares de sangrado mayor; la dosis de 110 mg, dos veces al día, se asoció a tasas análogas de accidente cerebrovascular y embolia sistémica pero menores de sangrado mayor. Se investigan la eficacia y la seguridad del dabigatrán en el síndrome coronario agudo. El apixabán, un inhibidor anti-Xa para uso oral, se ha evaluado en el síndrome coronario agudo en el estudio Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE), en el que se aleatorizó a 1.715 pacientes para que recibieran cuatro dosis de apixabán –2,5 mg, dos veces al día; 5 mg, dos veces al día; 10 mg, al día y 10 mg, dos veces al día– o un placebo. Las dos dosis de 10 mg se suspendieron enseguida debido al sangrado excesivo. Se apreció, asimismo, un aumento del sangrado con las dosis más bajas, pero se detectó un descenso de los episodios isquémicos, en comparación con el placebo.[425] El estudio APPRAISE 2, un gran estudio de fase III, se interrumpió prematuramente tras reclutar a 7.392 pacientes debido al aumento del sangrado sin un contrapeso claro en el descenso de los episodios isquémicos. El riesgo de sangrado mayor TIMI resultó más del doble entre los pacientes que recibieron la dosis de 5 mg de apixabán, dos veces al día.[426]

El rivaroxabán se ha evaluado en un gran estudio de fase II[427] y en 15.526 pacientes del estudio Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-TIMI 51 (ATLAS ACS 2-TIMI 51).[428] En este estudio, tanto la dosis de 2,5 mg, dos veces al día, como la de 5 mg, dos veces al día, redujeron el riesgo de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (9,1 frente a 10,7%; $P = 0{,}02$; 8,8 frente a 10,7%; $P = 0{,}03$). La posología de 2,5 mg, dos veces al día, redujo las tasas de mortalidad cardiovascular (2,7 frente a 4,1%; $P = 0{,}002$) y por cualquier causa (2,9 frente a 4,5%; $P = 0{,}002$), beneficio que no ocurrió con la dosis de 5 mg. Comparado con el placebo, el rivaroxabán aumentó las tasas de sangrado mayor no asociado a la cirugía de revascularización coronaria (2,1 frente a 0,6%; $P < 0{,}001$) y de hemorragia intracraneal (0,6 frente a 0,2%; $P = 0{,}009$), sin incrementar significativamente el sangrado mortal (0,3 frente a 0,2%; $P = 0{,}66$). Así pues, incluso si se combina con el ácido acetilsalicílico y el clopidogrel, las dosis muy bajas de rivaroxabán reducen el riesgo de los episodios adversos de isquemia, incluida la muerte.

Se están investigando otras estrategias anticoagulantes novedosas, basadas en proteínas recombinantes dirigidas contra el inicio de la coagulación, bien el factor tisular o el factor VII.[429,430] Otra modalidad anticoagulante original es la tecnología del aptámero de ARN dirigida a los factores de coagulación como IXa.[431] La ventaja de este enfoque es que se pueda iniciar una anticoagulación rápida, que revierte de inmediato con una hebra complementaria de ARN.

FIBRINOLÍTICOS

Los fibrinolíticos se han incorporado al tratamiento convencional del IMEST. Gracias a estos fármacos, el descenso de la mortalidad a corto plazo se acompaña de una mejora de la función ventricular y de un descenso de las complicaciones cardiovasculares mayores. En los estudios de seguimiento se ha comprobado que estas ganancias a corto plazo, con la administración única del fibrinolítico, se mantienen durante al

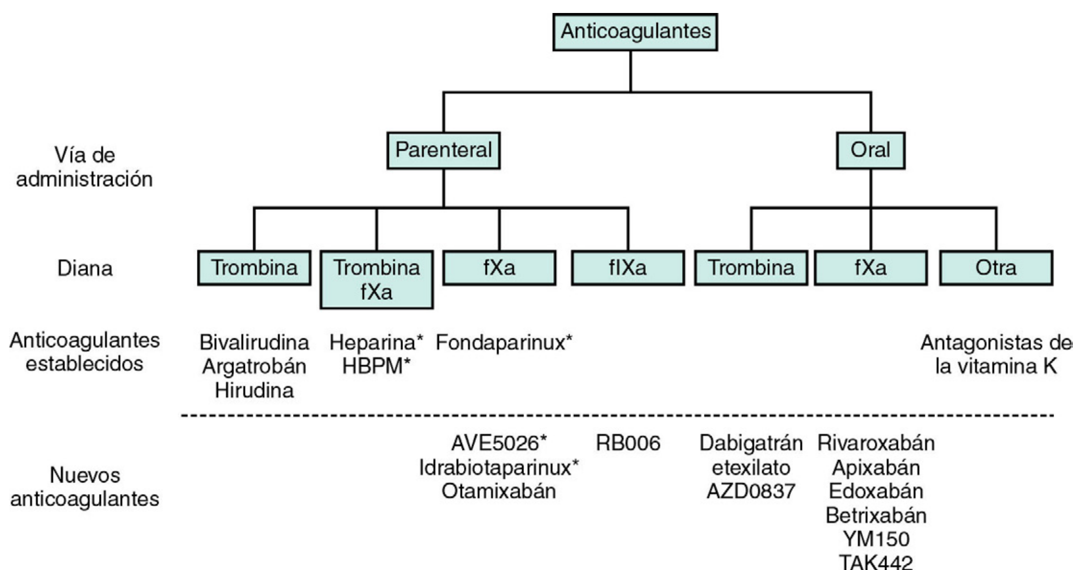


FIGURA 7-16 Clasificación de los anticoagulantes establecidos y nuevos. *fIXa,* factor IXa. *Inhibe indirectamente la coagulación interaccionando con la antitrombina. AVE5026 es una heparina con un peso molecular ultrabajo que inhibe sobre todo fXa y posee una actividad mínima frente a la trombina. *(Tomado de Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants.* Circulation *2010;121:1523-1532.)*

TABLA 7-10 Propiedades de los tratamientos fibrinolíticos

CARACTERÍSTICA	SK	tPA	rPA	nPA	TNK
Modo de administración	Infusión durante 30-60 min	Bolo + infusión durante 90 min	Doble bolo con intervalo de 30 min	Bolo único	Bolo único
Dosis	1,5 × 106 U	≤100 mg*	10 U + 10 U	120 ku/kg	30-50 mg/kg
Dosis ajustada al peso	No	Sí	No	Sí	Sí
Antigenicidad	++	–	–	–	–
Semivida plasmática media (DE)	30 min	3,5 (1,4) min	14 (6) min	47 (13) min	17 (7) min
Aclaramiento plasmático (ml/min), media (DE)	–	572 (132)	283 (101)	57 (19)	151 (55)
Excreción	Hepática	Hepática	Renal/hepática	Hepática	Hepática
Especificidad para la fibrina†	–	++	+	+	++++
Permeabilidad a los 90 min	++	+++	++++	+++/++++	+++/++++
Reducción de la tasa de mortalidad	+	++	++	+++	++
Accidente cerebrovascular hemorrágico	++	++	++	+++	++
Coste‡	+	+++	+++	NP	+++

*Bolo, 15 mg; infusión de 0,75 mg/kg, sin exceder 50 mg/30 min; 0,5 mg/kg, sin exceder de 35 mg/h.
†Escala semicuantitativa basada en el descenso del fibrinógeno y en otras medidas de la anticoagulación sistémica.
‡Basado en la lista de precios medios al por mayor de *Drug Topics Red Book 2000* y en la actualización de noviembre (Tenecteplase [TNKase] for thrombolysis. *Med Lett Drugs Ther* 2000;42:106.
DE, desviación estándar; *NP,* no procede (nPA no se comercializa); *nPA,* lanoteplasa; *rPA,* reteplasa; *SK,* estreptocinasa; *TNK,* tenecteplasa; *tPA,* activador del plasminógeno tisular (alteplasa).
Modificado de Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American HeartAssociation Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;44(3):E1-E211; y Llevadot J, Giugliano RP, Antman EM, et al. Bolus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *JAMA* 2001;286(4):442-449.

menos 8 años. Curiosamente, solo cerca de la mitad de los enfermos alcanzan un flujo normal por la arteria coronaria epicárdica (TIMI 3) a los 90 min de la administración de tPA o TNK.

Mecanismos de acción

El plasminógeno es una proenzima que se convierte en la enzima activa plasmina por los activadores del plasminógeno. La plasmina degrada la fibrina hacia productos de degradación solubles. Los activadores del plasminógeno disuelven el trombo iniciando esta cascada, proceso inhibido por los inhibidores del activador del plasminógeno que impiden la activación excesiva del plasminógeno por la tPA y el activador del plasminógeno de tipo urocinasa (uPA).

Indicaciones

El tratamiento fibrinolítico se ha administrado a pacientes con un dolor torácico isquémico de, al menos, 30 min de duración y elevación del segmento ST de 1 mm en al menos dos derivaciones de los miembros, elevación del segmento ST de 2 mm en al menos dos derivaciones precordiales adyacentes, o bloqueo completo de rama izquierda (tabla 7-10).[432] El tratamiento debe administrarse en las primeras 12 h desde el inicio de los síntomas. Los determinantes fundamentales de la supervivencia son el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el tratamiento; el máximo beneficio se alcanza aplicando la medicación en la primera hora. El beneficio sobre la mortalidad es mayor en el infarto de la cara anterior del miocardio con elevación de ST. No se observa ninguna ventaja del tratamiento fibrinolítico en los síndromes coronarios inestables que no se acompañan de elevación del segmento ST.[433]

Posología

La estreptocinasa (SK) es una proteína bacteriana que se compone de tres dominios de unión al plasminógeno, pero ninguno de ellos activa el plasminógeno por separado. Suele administrarse en infusión i.v. 1,5 millones de U durante 30-60 min. En cuanto se une al plasminógeno, ese complejo activador de SK-plasminógeno transforma el plasminógeno en la enzima activa, plasmina, que escinde la fibrina. La producción de plasmina por la SK no es específica de la fibrina, y el tratamiento con SK determina la proteólisis del fibrinógeno, factor V y factor III y una disminución de los factores de coagulación que puede ocasionar un sangrado. La SK es sumamente inmunógena y la formación de anticuerpos neutralizantes suele impedir su reinfusión. Cuando se administra por vía i.v., la concentración plasmática máxima se alcanza enseguida con un efecto fibrinolítico máximo al cabo de 30 min. La semivida plasmática es de 30 a 40 min y el aclaramiento está mediado por el hígado.[434,435] La SK sigue siendo el fibrinolítico más utilizado en el mundo.

Los fármacos de segunda generación se diseñaron para su administración en bolo, con una mayor potencia y con una resistencia al inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) 1, a fin de potenciar la eficiencia de la reperfusión.[436] La especificidad relativa por la fibrina de los trombolíticos podría contribuir a su perfil de eficacia y seguridad, pero los datos clínicos resultan controvertidos. La tPA recombinante posee bastante selectividad por la fibrina. La dosis más habitual de la tPA se basa en un bolo de 15 mg durante 3 min, seguido de la infusión de 0,75 mg/kg (sin sobrepasar los 50 mg) durante 30 min y luego 0,5 mg/kg (sin sobrepasar los 35 mg/kg) durante 60 min más.

La reteplasa es una forma truncada de tPA que carece del primer dominio Kringle. Posee una semivida más larga que la tPA, pero no ha mostrado superioridad sobre la tPA con una pauta acelerada. Se administra en forma de dos bolos i.v. de 10 U, con un intervalo de 30 min entre uno y otro; cada bolo se aplica durante 2 min.

La TNK es una forma mutada de tPA, con una semivida y especificidad por la fibrina mayores. Resulta equivalente a la tPA acelerada y se puede aplicar en un solo bolo (5 a 10 s) en función del peso corporal: 30 mg para los pacientes que pesan menos de 60 kg; 35 mg para aquellos con un peso de 60 a 69,9 kg; 40 mg para aquellos con un peso de 70 a 79,9 kg; 45 mg para aquellos con un peso de 80 a 89,9 kg, y 50 mg para aquellos de 90 kg o más.[437]

Los estudios clínicos recientes sobre fibrinolíticos se han centrado en la farmacoterapia adyuvante con antiagregantes y anticoagulantes para mejorar la eficacia y la seguridad. En el estudio Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment (ExTRACT) TIMI 25 se aleatorizó a pacientes con IMEST, que recibían fibrinolíticos (SK en un 20%), enoxaparina durante la hospitalización índice o HNF basada en el peso durante al menos 48 h.[388] El sangrado mayor ocurrió más veces con la enoxaparina en los 30 primeros días, pero la tasa de hemorragia intracraneal se asemejó, pese a la mayor duración del tratamiento enoxaparínico. El beneficio clínico neto favoreció a la enoxaparina sobre la HNF. Se ha comprobado que el tratamiento con clopidogrel (75 mg al día), asociado a una dosis de carga de 300 mg o no, mejora la permeabilidad de la arteria asociada al infarto, cuando se añade al tratamiento trombolítico de pacientes que sufren un IMEST.[315,316] Aún más importante, se ha advertido un descenso relativo del 36% en la variable combinada del flujo TIMI 0/1, la mortalidad o el reinfarto previo a la angiografía, con independencia del tipo de trombolítico administrado.[316]

Efectos secundarios y contraindicaciones

La hemorragia es el principal efecto secundario de los fibrinolíticos. El riesgo de hemorragia intracraneal representa el 0,5%, por término medio, con los preparados que poseen especificidad relativa por la fibrina; las tasas de hemorragia intracraneal se elevan hasta el 1-2% conforme aumenta la edad del paciente. Se sabe que la SK produce reacciones alérgicas a un 5% de los enfermos, pero la anafilaxia es rara. Las contraindicaciones absolutas y relativas del tratamiento fibrinolítico se enumeran en el cuadro 7-2.

Cuadro 7-2 Contraindicaciones absolutas y relativas de la fibrinólisis en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST

Contraindicaciones absolutas

- Antecedentes de hemorragia intracraneal
- Lesión cerebrovascular estructural conocida (p. ej., malformación arteriovenosa)
- Neoplasia intracraneal maligna (primaria y metastásica) conocida
- Accidente cerebrovascular isquémico en el último trimestre, salvo accidente cerebrovascular isquémico agudo en las últimas 3 h
- Posible disección aórtica
- Sangrado activo o diátesis hemorrágica (descartar menstruación)
- Traumatismo craneoencefálico contuso o facial importante en el último trimestre

Contraindicaciones relativas

- Historia de hipertensión crónica, grave y mal controlada
- Hipertensión grave, mal controlada, en el momento del ingreso (PA sistólica >180 mmHg o PA diastólica > 110 mmHg)
- Antecedentes de accidente cerebrovascular isquémico más de 3 meses antes, enfermedad intracraneal conocida no incluida en las contraindicaciones, o demencia
- Reanimación cardiopulmonar traumática o prolongada (>10 min) o cirugía mayor en las últimas 3 semanas
- Sangrado interno en las 2-4 semanas anteriores
- Punción de vasos no compresibles
- Para la estreptocinasa/anistreplasa: exposición > 5 días antes o antecedentes de reacción alérgica a estos preparados
- Embarazo
- Úlcera péptica activa
- Administración actual de antagonistas de la vitamina K: cuanto más elevado está el índice internacional normalizado, mayor es el riesgo de hemorragia

PA, presión arterial.
Modificado de Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;44(3):E1-E211.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marsh N, Marsh A. A short history of nitroglycerine and nitric oxide in pharmacology and physiology. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:313-319.
2. Field A. On the toxicol and medicinal properties of nitrate of oxyd of glycl. *Med Times Gazette* 1858;16:291.
3. Murrell W. Nitro-glycerine as a remedy for angina pectoris. *Lancet* 1879;1:80-81.
4. Brunton TL. Use of nitrate of amyl in angina pectoris. *Lancet* 1867;2:97-98.
5. Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, Murad F. Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3′:5′-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977;74:3203-3207.
6. Bredt DS, Hwang PM, Glatt CE, et al. Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome p-450 reductase. *Nature* 1991;351:714-718.
7. McDonald BJ, Bennett BM. Cytochrome p-450 mediated biotransformation of organic nitrates. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68:1552-1557.
8. Minamiyama Y, Imaoka S, Takemura S, et al. Escape from tolerance of organic nitrate by induction of cytochrome p450. *Free Radic Biol Med* 2001;31:1498-1508.
9. Ratz JD, McGuire JJ, Anderson DJ, Bennett BM. Effects of the flavoprotein inhibitor, diphenyleneiodonium sulfate, on ex vivo organic nitrate tolerance in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;293:569-577.
10. Chen Z, Zhang J, Stamler JS. Identification of the enzymatic mechanism of nitroglycerin bioactivation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:8306-8311.
11. Chen Z, Foster MW, Zhang J, et al. An essential role for mitochondrial aldehyde dehydrogenase in nitroglycerin bioactivation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:12159-12164.
12. Zhang J, Chen Z, Cobb FR, Stamler JS. Role of mitochondrial aldehyde dehydrogenase in nitroglycerin-induced vasodilation of coronary and systemic vessels: an intact canine model. *Circulation* 2004;110:750-755.
13. Mackenzie IS, Maki-Petaja KM, McEniery CM, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 plays a role in the bioactivation of nitroglycerin in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1891-1895.
14. Li Y, Zhang D, Jin W, et al. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase-2 (aldh2) glu504lys polymorphism contributes to the variation in efficacy of sublingual nitroglycerin. *J Clin Invest* 2006;116:506-511.
15. Wenzel P, Hink U, Oelze M, et al. Number of nitrate groups determines reactivity and potency of organic nitrates: a proof of concept study in aldh-2−/− mice. *Br J Pharmacol* 2007;150:526-533.
16. Lincoln TM, Cornwell TL, Taylor AE. cGMP-dependent protein kinase mediates the reduction of Ca2+ by cAMP in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1990;258:C399-C407.
17. Lincoln TM, Dey N, Sellak H. Invited review: cGMP-dependent protein kinase signaling mechanisms in smooth muscle: from the regulation of tone to gene expression. *J Appl Physiol* 2001;91:1421-1430.
18. Bolotina VM, Najibi S, Palacino JJ, et al. Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle. *Nature* 1994;368:850-853.
19. Munzel T, Daiber A, Gori T. Nitrate therapy: new aspects concerning molecular action and tolerance. *Circulation* 2011;123:2132-2144.
20. Gori T, Parker JD. Nitrate tolerance: a unifying hypothesis. *Circulation* 2002;106:2510-2513.
21. Gori T, Parker JD. The puzzle of nitrate tolerance: Pieces smaller than we thought? *Circulation* 2002;106:2404-2408.
22. Gori T, Parker JD. Nitrate-induced toxicity and preconditioning: a rationale for reconsidering the use of these drugs. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:251-254.
23. Bassenge E, Stewart DJ. Effects of nitrates in various vascular sections and regions. *Z Kardiol* 1986;3:1-7.
24. Harrison DG, Bates JN. The nitrovasodilators: new ideas about old drugs. *Circulation* 1993;87:1461-1467.
25. Brown BG, Bolson E, Petersen RB, et al. The mechanisms of nitroglycerin action: stenosis vasodilatation as a major component of the drug response. *Circulation* 1981;64:1089-1097.
26. Gibson GR, Hunter JB, Raabe DS Jr, et al. Methemoglobinemia produced by high-dose intravenous nitroglycerin. *Ann Intern Med* 1982;96:615-616.
27. Marshall JB, Ecklund RE. Methemoglobinemia from overdose of nitroglycerin. *JAMA* 1980;244:330.
28. Parker JO, VanKoughnett KA, Farrell B. Nitroglycerin lingual spray: clinical efficacy and dose-response relation. *Am J Cardiol* 1986;57:1-5.
29. Parker J, Farrell B, Lahey K, Moe G. Effect of intervals between doses on the development of tolerance to isosorbide dinitrate. *N Engl J Med* 1987;316:1440-1444.
30. Parker JO, Amies MH, Hawkinson RW, et al. Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in angina pectoris: clinically effective without tolerance or rebound. Minitran efficacy study group. *Circulation* 1995;91:1368-1374.
31. DeMots H, Glasser SP. Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in the treatment of chronic stable angina. *J Am Coll Card* 1989;13:786-788.
32. Chrysant SG, Glasser SP, Bittar N, et al. Efficacy and safety of extended-release isosorbide mononitrate for stable effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;72:1249-1256.
33. Mollnau H, Wenzel P, Oelze M, et al. Mitochondrial oxidative stress and nitrate tolerance–comparison of nitroglycerin and pentaerithrityl tetranitrate in Mn-SOD+/− mice. *BMC Cardiovasc Disord* 2006;6:44.
34. Wenzel P, Oelze M, Coldewey M, et al. Heme oxygenase-1: a novel key player in the development of tolerance in response to organic nitrates. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1729-1735.
35. Daiber A, Munzel T. Characterization of the antioxidant properties of pentaerithrityl tetranitrate (PETN)-induction of the intrinsic antioxidative system heme oxygenase-1 (HO-1). *Methods Mol Biol* 2010;594:311-326.
36. Leier CV, Huss P, Magorien RD, Unverferth DV. Improved exercise capacity and differing arterial and venous tolerance during chronic isosorbide dinitrate therapy for congestive heart failure. *Circulation* 1983;67:817-822.
37. Packer M, Lee WH, Kessler PD, et al. Prevention and reversal of nitrate tolerance in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;317:799-804.
38. Cohn JN, Archibals DG, Zeische S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1986;314:1547-1552.
39. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049-2057.
40. Jeserich M, Münzel T, Pape L, et al. Absence of vascular tolerance in conductance vessels after 48 hours of intravenous nitroglycerin in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:50-56.
41. Gori T, Harvey P, Floras JS, Parker JD. Continuous therapy with nitroglycerin impairs endothelium-dependent vasodilation but does not cause tolerance in conductance arteries: a human in vivo study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:601-606.
42. Needleman P, Land S, Johnson EMJ. Organic nitrates: relationship between biotransformation and rational angina pectoris therapy. *J Pharmacol Exp Ther* 1972;181:489-497.
43. Glancy DL, Richter MA, Ellis EV, Johnson W. Effect of swallowed isosorbide dinitrate on blood pressure, heart rate and exercise capacity in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 1977;62:39-46.
44. Thadani U, Fung H-L, Dark AC, Parker JO. Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris: comparison of duration of action and dose response relation during acute and sustained therapy. *Am J Cardiol* 1982;89:1074-1080.
45. Thadani U, Fung H-L, Darke AC, Parker JO. Oral isosorbide dinitrate in the treatment of angina pectoris: dose response relationship and duration of action during acute therapy. *Circulation* 1980;62:591-602.
46. Dalal JJ, Parker JO. Nitrate cross-tolerance: effect of sublingual isosorbide dinitrate and nitroglycerin during sustained nitrate therapy. *Am J Cardiol* 1984;54:286-288.
47. Acute and chronic antianginal efficacy of continuous twenty-four-hour application of transdermal nitroglycerin. Steering Committee, Transdermal Nitroglycerin Cooperative Study. *Am J Cardiol* 1992;68:1263-1273.
48. Thadani U, Hamilton SF, Olsen E, et al. Transdermal nitroglycerin patches in angina pectoris: dose titration, duration of effect and rapid tolerance. *Ann Intern Med* 1986;105:485-492.
49. Needleman P, Johnson EM Jr. Mechanism of tolerance development to organic nitrates. *J Pharmacol Exp Ther* 1973;184:709-715.
50. Horowitz JD, Antman EM, Lorell BH, et al. Potentiation of the cardiovascular effects of nitroglycerin by N-acetylcysteine. *Circulation* 1983;68:1247-1253.
51. Parker JO, Parker JD. Neurohormonal activation during nitrate therapy: a possible mechanism for tolerance. *Am J Cardiol* 1992;70:93B-97B.
52. Munzel T, Daiber A, Mulsch A. Explaining the phenomenon of nitrate tolerance. *Circ Res* 2005;97:618-628.

53. Parker JD, Farrell B, Fenton T, et al. Counter-regulatory responses to continuous and intermittent therapy with nitroglycerin. *Circulation* 1991;84:2336-2345.
54. Katz RJ, Levy WS, Buff L, Wasserman AG. Prevention of nitrate tolerance with angiotension converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1991;83:1271-1277.
55. Sussex BA, Campbell NRC, Raju MK, McKay DW. The antianginal efficacy of isosorbide dinitrate therapy is maintained during diuretic treatment. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:229-234.
56. Parker JD, Parker JO. Effect of therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor on hemodynamic and counterregulatory responses during continuous therapy with nitroglycerin. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1445-1453.
57. Munzel T, Sayegh H, Freeman BA, et al. Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance: a novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance. *J Clin Invest* 1995;95:187-194.
58. Kurz S, Münzel T, Harrison D. A role for angiotensin II in nitrate tolerance: chronic at-1 receptor blockade prevents the development of tolerance and cross tolerance. *Circulation* 1995;92 (Suppl 1):1-392.
59. Münzel T, Kurz S, Rajagopalan S, Harrison DG. Hydralazine prevents nitroglycerin tolerance by inhibiting vascular superoxide production. *Circulation* 1995;92(Suppl 1):1-4.
60. Sydow K, Daiber A, Oelze M, et al. Central role of mitochondrial aldehyde dehydrogenase and reactive oxygen species in nitroglycerin tolerance and cross-tolerance. *J Clin Invest* 2004;113: 482-489.
61. Wenzl MV, Beretta M, Gorren AC, et al. Role of the general base Glu-268 in nitroglycerin bioactivation and superoxide formation by aldehyde dehydrogenase-2. *J Biol Chem* 2009;284:19878-19886.
62. Munzel T, Li H, Mollnau H, et al. Effects of long-term nitroglycerin treatment on endothelial nitric oxide synthase (NOS III) gene expression, NOS III–mediated superoxide production, and vascular NO bioavailability. *Circ Res* 2000;86:E7-E12.
63. Knorr M, Hausding M, Kroller-Schuhmacher S, et al. Nitroglycerin-induced endothelial dysfunction and tolerance involve adverse phosphorylation and S-glutathionylation of endothelial nitric oxide synthase: beneficial effects of therapy with the AT1 receptor blocker telmisartan. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:2223-2231.
64. Gori T, Mak SS, Kelly S, Parker JD. Evidence supporting abnormalities in nitric oxide synthase function induced by nitroglycerin in humans. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1096-1101.
65. Lam JY, Chesebro JH, Fuster V. Platelets, vasoconstriction, and nitroglycerin during arterial wall injury: a new antithrombotic role for an old drug. *Circulation* 1988;78:712-716.
66. Folts JD, Stamler J, Loscalzo J. Intravenous nitroglycerin infusion inhibits cyclic blood flow responses caused by periodic platelet thrombus formation in stenosed canine coronary arteries. *Circulation* 1991;83:2122-2127.
67. Diodati JG, Cannon RO 3rd, Hussain N, Quyyumi AA. Inhibitory effect of nitroglycerin and sodium nitroprusside on platelet activation across the coronary circulation in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995;75:443-448.
68. Horowitz JD. Role of nitrates in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992;70:64B-71B.
69. Ramamurthy S, Mehan V, Kaufmann U, et al. Effect of pre-treatment with transdermal glyceryl trinitrate on myocardial ischaemia during coronary angioplasty. *Heart* 1996;76:471-476.
70. Banerjee S, Tang XL, Qiu Y, et al. Nitroglycerin induces late preconditioning against myocardial stunning via a PKC-dependent pathway. *Am J Physiol* 1999;277:H2488-H2494.
71. Hill M, Takano H, Tang XL, et al. Nitroglycerin induces late preconditioning against myocardial infarction in conscious rabbits despite development of nitrate tolerance. *Circulation* 2001;104: 694-699.
72. Leesar MA, Stoddard MF, Dawn B, et al. Delayed preconditioning-mimetic action of nitroglycerin in patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 2001;103:2935-2941.
73. Jneid H, Chandra M, Alshaher M, et al. Delayed preconditioning-mimetic actions of nitroglycerin in patients undergoing exercise tolerance tests. *Circulation* 2005;111:2565-2571.
74. Dragoni S, Gori T, Lisi M, et al. Pentaerythrityl tetranitrate and nitroglycerin, but not isosorbide mononitrate, prevent endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1955-1959.
75. Gori T, Di Stolfo G, Sicuro S, et al. Nitroglycerin protects the endothelium from ischaemia and reperfusion: human mechanistic insight. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:145-150.
76. Chen CH, Budas GR, Churchill EN, et al. Activation of aldehyde dehydrogenase-2 reduces ischemic damage to the heart. *Science* 2008;321:1493-1495.
77. Gori T, Dragoni S, Di Stolfo G, et al. Tolerance to nitroglycerin-induced preconditioning of the endothelium: a human in vivo study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;298:H340-H345.
78. Heitzer T, Just H, Brockhoff C, et al. Long-term nitroglycerin treatment is associated with supersensitivity to vasoconstrictors in men with stable coronary artery disease: prevention by concomitant treatment with captopril. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:83-88.
79. Caramori P, Adelman A, Azevedo E, et al. Therapy with nitroglycerin increases coronary vasoconstriction in response to acetylcholine. *J Am Coll Card* 1998;32:1969-1974.
80. Azevedo ER, Schofield AM, Kelly S, Parker JD. Nitroglycerin withdrawal increases endothelium-dependent vasomotor response to acetylcholine. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:505-509.
81. Thomas GR, DiFabio JM, Gori T, Parker JD. Once daily therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction in humans: evidence of a free-radical–mediated mechanism. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1289-1295.
82. Ma SX, Schmid PG Jr, Long JP. Noradrenergic mechanisms and the cardiovascular actions of nitroglycerin. *Life Sci* 1994;55:1595-1603.
83. Chowdhary S, Vaile JC, Fletcher J, et al. Nitric oxide and cardiac autonomic control in humans. *Hypertension* 2000;36:264-269.
84. Chowdhary S, Nuttall SL, Coote JH, Townend JN. L-arginine augments cardiac vagal control in healthy human subjects. *Hypertension* 2002;39:51-56.
85. Chowdhary S, Ng GA, Nuttall SL, et al. Nitric oxide and cardiac parasympathetic control in human heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2002;102:397-402.
86. Wecht JM, Weir JP, Goldstein DS, et al. Direct and reflexive effects of nitric oxide synthase inhibition on blood pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H190-H197.
87. Schwarz P, Diem R, Dun NJ, Forstermann U. Endogenous and exogenous nitric oxide inhibits norepinephrine release from rat heart sympathetic nerves. *Circ Res* 1995;77:841-848.
88. Zanzinger J, Czachurski J, Seller H. Impaired modulation of sympathetic excitability by nitric oxide after long-term administration of organic nitrates in pigs. *Circulation* 1998;97:2352-2358.
89. Gori T, Floras JS, Parker JD. Effects of nitroglycerin treatment on baroreflex sensitivity and short-term heart rate variability in humans. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2000-2005.
90. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico [see comments]. *Lancet* 1994;343:1115-1122.
91. Group I-FISoISC. Isis-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. Isis-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group [see comments]. *Lancet* 1995;345:669-685.
92. Otto A, Fontaine J, Tschirhart E, et al. Rosuvastatin treatment protects against nitrate-induced oxidative stress in enos knockout mice: implication of the NAD(P)H oxidase pathway. *Br J Pharmacol* 2006;148:544-552.
93. Otto A, Fontaine D, Fontaine J, Berkenboom G. Rosuvastatin treatment protects against nitrate-induced oxidative stress. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46:177-184.
94. Liuni A, Luca MC, Di Stolfo G, et al. Coadministration of atorvastatin prevents nitroglycerin-induced endothelial dysfunction and nitrate tolerance in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:93-98.
95. Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN. Calcium channel blockers: an update. *Am J Med* 2004;116: 35-43.
96. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999;341:1447-1457.
97. Doggrell SA. Has the controversy over the use of calcium channel blockers in coronary artery disease been resolved? *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:831-834.
98. Godfraind T, Salomone S, Dessy C, et al. Selectivity scale of calcium antagonists in the human cardiovascular system based on in vitro studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:S34-S41.
99. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;281:1927-1936.
100. The Danish Verapamil Infarction Trial II—DAVIT II. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:779-785.
101. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:385-392.
102. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96:856-863.
103. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1107-1114.
104. Van Zwieten PA. Amlodipine: an overview of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. *Clin Cardiol* 1994;17:1113-1116.
105. Messerli FH. Case-control study, meta-analysis, and bouillabaisse: putting the calcium antagonist scare into context. *Ann Intern Med* 1995;123:888-889.
106. Jezek T, Balazovjech I. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial in Slovakia. *Bratisl Lek Listy* 2003;104:19-26.
107. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004;363:2022-2031.
108. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-2225.
109. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-1585.
110. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
111. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-2816.
112. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-2428.
113. Bakris GL, Toto RD, McCullough PA. Rationale and design of a study comparing two fixed-dose combination regimens to reduce albuminuria in patients with type II diabetes and hypertension. *J Hum Hypertens* 2005;19:139-144.
114. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995;274:620-625.
115. Leader S, Mallick R, Roht L. Using medication history to measure confounding by indication in assessing calcium channel blockers and other antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 2001;15:153-159.
116. Bangalore S, Messerli FH, Cohen JD, et al. Verapamil-sustained release-based treatment strategy is equivalent to atenolol-based treatment strategy at reducing cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction: an INternational VErapamil SR-Trandolapril (INVEST) substudy. *Am Heart J* 2008;156:241-247.
117. Frishman WH. β-Adrenergic blockers: a 50-year historical perspective. *Am J Therap* 2008;15: 565-576.
118. Frishman WH. Fifty years of beta-adrenergic blockade: a golden era in clinical medicine and molecular pharmacology. *Am J Med* 2008;121:933-934.
119. Frishman WH. Carvedilol. *N Engl J Med* 1998;339:1759-1765.
120. Ellison KE, Gandhi G. Optimising the use of beta-adrenoceptor antagonists in coronary artery disease. *Drugs* 2005;65:787-797.
121. Sonnenblick EH, Ross J Jr, Braunwald E. Oxygen consumption of the heart: newer concepts of its multifactorial determination. *Am J Cardiol* 1968;22:328-336.
122. Lefkowitz RJ. The superfamily of heptahelical receptors. *Nat Cell Biol* 2000;2:E133-E136.
123. Benovic JL, Bouvier M, Caron MG, Lefkowitz RJ. Regulation of adenylyl cyclase–coupled beta-adrenergic receptors. *Annu Rev Cell Biol* 1988;4:405-428.
124. Lefkowitz RJ. Seven transmembrane receptors: something old, something new. *Acta Physiol* 2007;190:9-19.
125. Rasmussen SGE, Choi H-J, Rosenbaum DM, et al. Crystal structure of the human β2-adrenergic G-protein-coupled receptor. *Nature* 2007;450:383-388.
126. Lefkowitz RJ, Rockman HA, Koch WJ. Catecholamines, cardiac beta-adrenergic receptors, and heart failure. *Circulation* 2000;101:1634-1637.
127. Glaubiger G, Lefkowitz RJ. Elevated beta-adrenergic receptor number after chronic propranolol treatment. *Biochem Biophys Res Commun* 1977;78:720-725.
128. Frishman WH. Beta-adrenergic blocker withdrawal. *Am J Cardiol* 1987;59:26F-32F.
129. Johnson JA, Liggett SB. Cardiovascular pharmacogenomics of adrenergic receptor signaling: clinical implications and future directions. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:366-378.
130. Ahlquist RP. Study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948;153:486.

131. Sonnenblick EH, Skelton CL. Myocardial energetics: basic principles and clinical implications. *N Engl J Med* 1971;285:668-675.
132. Steg P. Stable angina: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3:1-10.
133. Frishman WH. Multifactorial actions of beta-adrenergic blocking drugs in ischemic heart disease: current concepts. *Circulation* 1983;67:I11-I18.
134. Frishman WH, Gabor R, Pepine C, Cavusoglu E. Heart rate reduction in the treatment of chronic stable angina pectoris: experiences with a sinus node inhibitor. *Am Heart J* 1996;131:204-210.
135. Frishman WH, Pepine CJ, Weiss RJ, Baiker WM. Addition of zatebradine, a direct sinus node inhibitor, provides no greater exercise tolerance benefit in patients with angina taking extended-release nifedipine: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. The Zatebradine Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1995;26: 305-312.
136. Barbato E, Piscione F, Bartunek J, et al. Role of beta2 adrenergic receptors in human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 2005;111:288-294.
137. Parratt JR, Grayson J. Myocardial vascular reactivity after beta-adrenergic blockade. *Lancet* 1966;1:338-340.
138. Becker LC, Fortuin NJ, Pitt B. Effect of ischemia and antianginal drugs on the distribution of radioactive microspheres in the canine left ventricle. *Circ Res* 1971;28:263-269.
139. Bjorntorp P. Treatment of angina pectoris with beta-receptor blockade, mode of action. *Acta Med Scand* 1968;184:259-262.
140. Frishman WH, Smithen C, Befler B, et al. Noninvasive assessment of clinical response to oral propranolol therapy. *Am J Cardiol* 1975;35:635-644.
141. Fraker TD Jr, Fihn SD. Focused update of the 2002 ACC/AHA 2002 guideline for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines writing group to develop a focused update of the 2002 guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2264-2274.
142. Packer M. Drug therapy: combined beta-adrenergic and calcium-entry blockade in angina pectoris. *N Engl J Med* 1989;320:709-718.
143. Jenkins NP, Keevil BG, Hutchinson IV, Brooks NH. Beta-blockers are associated with lower C-reactive protein concentrations in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2002;112:269-274.
144. Frishman WH, Sica DA. Calcium channel-blockers. In Frishman WH, Sonnenblick EH, Sica DA (eds): *Cardiovascular pharmacotherapeutics*, 2nd ed. New York, 2003, McGraw-Hill, pp 105-130.
145. Weiner DA, Klein MD. Calcium antagonists for the treatment of angina pectoris. In Weiner DA, Frishman WH, editors: *Therapy of angina pectoris*. New York, 1986, Marcel Dekker, pp 145-204.
146. Chaitman BR. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation* 2006;113:2462-2472.
147. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:309-316.
148. Antz M, Cappato R, Kuck KH. Metoprolol versus sotalol in the treatment of sustained ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26:627-635.
149. Tisdale JE, Sun H, Zhao H, et al. Antifibrillatory effect of esmolol alone and in combination with lidocaine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;27:376-382.
150. Cavusoglu E, Frishman WH. Sotalol: a new beta-adrenergic blocker for ventricular arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;37:423-440.
151. Kennedy HL, Brooks MM, Barker AH, et al. Beta-blocker therapy in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. CAST Investigators. *Am J Cardiol* 1994;74:674-680.
152. Steinbeck G, Andresen D, Bach P, et al. A comparison of electrophysiologically guided antiarrhythmic drug therapy with beta-blocker therapy in patients with symptomatic, sustained ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1992;327:987-992.
153. Ellison KE, Hafley GE, Hickey K, et al. Effect of beta-blocking therapy on outcome in the Multicenter UnSustained Tachycardia Trial (MUSTT). *Circulation* 2002;106:2694-2699.
154. Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ, et al. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators. *Circulation* 1999;99:2268-2275.
155. Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, et al. Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. d,l-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1855-1862.
156. Frishman WH, Sica DA. β-Adrenergic blockers. In Izzo JL Jr, Sica DA, Black HR edtors: *Hypertension primer*, 4th ed. Dallas, 2008, American Heart Association, pp 446-450.
157. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-1535.
158. Frishman WH. *Clinical pharmacology of the b-adrenoceptor blocking drugs*, 2nd ed. Norwalk, 1984, Appleton-Century-Crofts.
159. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:489-497.
160. Chen J, Marciniak TA, Radford MJ, et al. Beta-blocker therapy for secondary prevention of myocardial infarction in elderly diabetic patients. Results from the National Cooperative Cardiovascular Project. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1388-1394.
161. Furberg CD, Hawkins CM, Lichstein E. Effect of propranolol in postinfarction patients with mechanical or electrical complications. *Circulation* 1984;69:761-765.
162. Frishman WH, Lazar EJ. Reduction of mortality, sudden death and non-fatal reinfarction with beta-adrenergic blockers in survivors of acute myocardial infarction: a new hypothesis regarding the cardioprotective action of beta-adrenergic blockade. *Am J Cardiol* 1990;66:66G-70G.
163. Frishman WH, Furberg CD, Friedewald WT. Beta-adrenergic blockade for survivors of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;310:830-837.
164. ISIS-I Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16,027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986;2:57-66.
165. MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial Infarction (MIAMI): a randomised placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985;6:199-226.
166. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-1390.
167. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:634-640.
168. Radford MJ, Krumholz HM. Beta-blockers after myocardial infarction—for few patients, or many? *N Engl J Med* 1998;339:551-553.
169. Frishman WH, Teicher M. Antianginal drug therapy for silent myocardial ischemia. *Med Clin North Am* 1988;72:185-196.
170. Andrews TC, Fenton T, Toyosaki N, et al. Subsets of ambulatory myocardial ischemia based on heart rate activity: circadian distribution and response to anti-ischemic medication. The Angina and Silent Ischemia Study Group (ASIS). *Circulation* 1993;88:92-100.
171. Rogers WJ, Bourassa MG, Andrews TC, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: Outcome at 1 year for patients with asymptomatic cardiac ischemia randomized to medical therapy or revascularization. The ACIP Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:594-605.
172. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life: the Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994;90:762-768.
173. Frishman WH, Glasser S, Stone P, et al. Comparison of controlled-onset, extended-release verapamil with amlodipine and amlodipine plus atenolol on exercise performance and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999;83:507-514.
174. Cohen LS, Braunwald E. Amelioration of angina pectoris in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis with beta-adrenergic blockade. *Circulation* 1967;35:847-851.
175. Swan DA, Bell B, Oakley CM, Goodwin J. Analysis of symptomatic course and prognosis and treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1971;33:671-685.
176. Frishman WH. Beta-adrenergic blockers. *Med Clin North Am* 1988;72:37-81.
177. Hubner PJ, Ziady GM, Lane GK, et al. Double-blind trial of propranolol and practolol in hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1973;35:1116-1123.
178. Epstein SE. Asymmetric septal hypertrophy. *Ann Intern Med* 1974;81:650-680.
179. Engelhardt S, Bohm M, Erdmann E, Lohse MJ. Analysis of beta-adrenergic receptor mRNA levels in human ventricular biopsy specimens by quantitative polymerase chain reactions: progressive reduction of beta 1-adrenergic receptor mRNA in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:146-154.
180. Sackner-Bernstein JD, Mancini DM. Rationale for treatment of patients with chronic heart failure with adrenergic blockade. *JAMA* 1995;274:1462-1467.
181. Francis GS, Goldsmith SR, Cohn JN. Relationship of exercise capacity to resting left ventricular performance and basal plasma norepinephrine levels in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1982;104:725-731.
182. Viquerat CE, Daly P, Swedberg K, et al. Endogenous catecholamine levels in chronic heart failure: relation to the severity of hemodynamic abnormalities. *Am J Med* 1985;78:455-460.
183. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-823.
184. Daly PA, Sole MJ. Myocardial catecholamines and the pathophysiology of heart failure. *Circulation* 1990;82:I35-I43.
185. Pauletto P, Vescove G, Scannapieco G, et al. Cardioprotection by beta blockers: molecular and structural aspects in experimental hypertension. *Drugs Exp Clin Res* 1990;3:1055.
186. Shizukuda Y, Buttrick PM, Geenen DL, et al. β-Adrenergic stimulation causes cardiocyte apoptosis: influence of tachycardia and hypertrophy. *Am J Physiol* 1998;275:H961-H968.
187. Podrid PJ, Fuchs T, Candinas R. Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation* 1990;82:I103-I113.
188. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure: a Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;134:550-560.
189. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
190. CIBIS II Investigators and Committee. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
191. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
192. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112:2426-2435.
193. Whyte K, Jones CR, Howie CA, et al. Haemodynamic, metabolic, and lymphocyte beta 2-adrenoceptor changes following chronic beta-adrenoceptor antagonism. *Eur Heart J* 1987;32:237-243.
194. Shimoyama H, Sabbah HN, Rosman H, et al. Effect of beta-blockade on left atrial contribution to ventricular filling in dogs with moderate heart failure. *Am Heart J* 1996;131:772-777.
195. Luchner A, Burnett JC Jr, Jougasaki M, et al. Augmentation of the cardiac natriuretic peptides by beta-receptor antagonism: evidence from a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1839-1844.
196. Frishman WH. Alpha and beta-adrenergic blocking drugs. In Frishman WH, Sonnenblick EH, Sica DA editors: *Cardiovascular pharmacotherapeutics manual*, 2nd ed. New York, 2004, McGraw–Hill, pp 19-57.
197. Winkle RA, Lopes MG, Goodman DJ, et al. Propranolol for patients with mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1977;93:422-427.
198. Mukherjee D, Eagle KA. Aortic dissection—an update. *Curr Probl Cardiol* 2005;30:287-325.
199. Ong K-T, Perdu J, DeBacker J, et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2010;376:1476-1484.
200. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999;84:854-856.
201. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery: multicenter study of perioprative ischemia research group. *N Engl J Med* 1996;335:1713-1720.
202. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. for the Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group: The effect of bisoprolol on peri-operative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 1999;341:1789-1794.
203. Salazar C, Frishman W, Friedman S, et al. Beta blockade therapy for supraventricular tachyarrhythmias after coronary surgery: a propranolol withdrawal syndrome? *Angiology* 1979;30:816-819.
204. National Quality Forum. *Safe practices for better healthcare—2006 update*, Washington, DC, 2006, National Quality Forum.
205. POISE Study Group, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomized, controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839-1841.
206. Harte B, Jaffer AK. Perioperative beta-blockers in noncardiac surgery: evolution of the evidence. *Cleveland Clinic J Med* 2008;75:513-519.

207. Fleisher LA, Beckman JA, Buller CE, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:e13.
208. Koch-Weser J, Frishman WH. Beta-adrenoceptor antagonists: new drugs and new indications. *N Engl J Med* 1981;305:500-506.
209. Frishman WH. Atenolol and timolol: two new systemic beta-adrenoceptor antagonists. *N Engl J Med* 1982;306:1456-1462.
210. Frishman WH. Nadolol: a new beta-adrenoceptor antagonist. *N Engl J Med* 1981;305:678-682.
211. Frishman WH. Pindolol: a new beta-adrenoceptor antagonist with partial agonist activity. *N Engl J Med* 1983;308:940-944.
212. Frishman WH, Cheng-Lai A, Nawarskas J. *Current cardiovascular drugs*, 4th ed. Philadelphia, 2005, Current Medicine, p 152.
213. Sule SS, Frishman W. Nebivolol: new therapy update. *Cardiol Rev* 2006;14(6):259-265.
214. Koch-Weser J. Metoprolol. *N Engl J Med* 1979;301:698-703.
215. Frishman WH, Alwarshetty M. Beta-adrenergic blockers in systemic hypertension: pharmacokinetic considerations related to the current guidelines. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:505-516.
216. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002;137:715-725.
217. Frishman WH. Clinical perspective on celiprolol: cardioprotective potential. *Am Heart J* 1991;121:724-729.
218. Frishman WH, Halprin S. Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 7. New horizons in beta-adrenoceptor blockade therapy: labetalol. *Am Heart J* 1979;98:660-665.
219. Frishman WH, Strom JA, Kirschner M, et al. Labetalol therapy in patients with systemic hypertension and angina pectoris: effects of combined alpha and beta adrenoceptor blockade. *Am J Cardiol* 1981;48:917-928.
220. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292: 2227-2236.
221. Frishman WH, Lazar EJ, Gorodokin G. Pharmacokinetic optimisation of therapy with beta-adrenergic blocking agents. *Clin Pharmacokinet* 1991;20:311-318.
222. Halkin H, Vered I, Saginer A, Rabinowitz B. Once daily administration of sustained release propranolol capsules in the treatment of angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1979;16:387-391.
223. Sandberg A, Blomqvist I, Jonsson UE, Lundborg P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a new controlled-release formulation of metoprolol: a comparison with conventional tablets. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;33:S9-S14.
224. Sica D, Frishman WH, Manowitz N. Pharmacokinetics of propranolol after single and multiple dosing with sustained release propranolol or propranolol CR (innopran XL), a new chronotherapeutic formulation. *Heart Dis* 2003;5:176-181.
225. Keller S, Frishman WH. Neuropsychiatric effects of cardiovascular drug therapy. *Cardiol Rev* 2003;11:73-93.
226. Kostis JB, Rosen RC. Central nervous system effects of beta-adrenergic-blocking drugs: the role of ancillary properties. *Circulation* 1987;75:204-212.
227. Ward SA, Walle T, Walle UK, et al. Propranolol's metabolism is determined by both mephenytoin and debrisoquin hydroxylase activities. *Clin Pharmacol Ther* 1989;45:72-79.
228. Panton LB, Guillen GJ, Williams L, et al. The lack of effect of aerobic exercise training on propranolol pharmacokinetics in young and elderly adults. *J Clin Pharmacol* 1995;35:885-894.
229. Frishman W, Silverman R, Strom J, et al. Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 4. Adverse effects: choosing a beta-adrenoreceptor blocker. *Am Heart J* 1979;98:256-262.
230. Frishman WH, Opie LH, Sica DA. Adverse cardiovascular drug interactions and complications. In Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA editors: *Hurst's the heart*, 11th ed. New York, 2004, McGraw–Hill, pp 2169-2188.
231. Simpson WT. Nature and incidence of unwanted effects with atenolol. *Postgrad Med J* 1997;53: 162-167.
232. Vandenburg MJ, Conlon C, Ledingham JM. A comparison of the effects of propranolol and oxprenolol on forearm blood flow and skin temperature. *Br J Clin Pharmacol* 1981;11:485-490.
233. Thadani U, Whitsett TL. Beta-adrenergic blockers and intermittent claudication: time for reappraisal. *Arch Intern Med* 1991;151:1705-1707.
234. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002;288:351-357.
235. Dusing R. Sexual dysfunction in male patients with hypertension: influence of antihypertensive drugs. *Drugs* 2005;65:773-786.
236. Wassertheil-Smoller S, Oberman A, Blaufox MD, et al. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management (TAIM) study: final results with regard to blood pressure, cardiovascular risk, and quality of life. *Am J Hypertens* 1992;5:37-44.
237. Croog SH, Levine S, Testa MA, et al. The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *N Engl J Med* 1986;314:1657-1664.
238. Beto JA, Bansal VK. Quality of life in treatment of hypertension: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Hypertens* 1992;5:125-133.
239. Streufert S, DePadova A, McGlynn T, et al. Impact of beta-blockade on complex cognitive functioning. *Am Heart J* 1988;116:311-315.
240. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus: Atherosclerosis Risk in Communities study. *N Engl J Med* 2000;342:905-912.
241. Sowers JR, Bakris GL. Antihypertensive therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:969-970.
242. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, et al. Beta blocker effects on plasma lipids during prolonged treatment of hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33:534-539.
243. Frishman W, Jacob H, Eisenberg E, Ribner H. Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 8. Self-poisoning with beta-adrenoceptor blocking agents: recognition and management. *Am Heart J* 1979;98:798-811.
244. Frishman WH, Klein N, Strom J, et al. Comparative effects of abrupt withdrawal of propranolol and verapamil in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1982;50:1191-1195.
245. Morimoto S, Shimizu K, Yamada K, et al. Can beta-blocker therapy be withdrawn from patients with dilated cardiomyopathy? *Am Heart J* 1999;138:456-459.
246. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269-1275.
247. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003;107:817-823.
248. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529-2536.
249. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807-816.
250. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-885.
251. Zaza A, Belardinelli L, Shryock JC. Pathophysiology and pharmacology of the cardiac "late sodium current." *Pharmacol Ther* 2008;119:326-339.
252. Belardinelli L, Shryock JC, Fraser H. Inhibition of the late sodium current as a potential cardioprotective principle: effects of the late sodium current inhibitor ranolazine. *Heart* 2006;92(Suppl 4):iv6-iv14.
253. Undrovinas AI, Belardinelli L, Undrovinas NA, Sabbah HN. Ranolazine improves abnormal repolarization and contraction in left ventricular myocytes of dogs with heart failure by inhibiting late sodium current. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(Suppl 1):S169-S177.
254. Fraser H, Belardinelli L, Wang L, et al. Ranolazine decreases diastolic calcium accumulation caused by ATX-II or ischemia in rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 2006;41:1031-1038.
255. Sossalla S, Wagner S, Rasenack EC, et al. Ranolazine improves diastolic dysfunction in isolated myocardium from failing human hearts: role of late sodium current and intracellular ion accumulation. *J Mol Cell Cardiol* 2008;45:32-43.
256. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 1375-1382.
257. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:309-316.
258. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:566-575.
259. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297:1775-1783.
260. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1510-1516.
261. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2006;27:42-48.
262. Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, et al. Effect of ranolazine on hemoglobin a1c in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation* 2007;116:II_539-c-540.
263. Antzelevitch C, Belardinelli L, Zygmunt AC, et al. Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties. *Circulation* 2004;110:904-910.
264. Song Y, Shryock JC, Belardinelli L. An increase of late sodium current induces delayed afterdepolarizations and sustained triggered activity in atrial myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H2031-H2039.
265. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, et al. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation* 2007;116:1647-1652.
266. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis* 2003;14:171-179.
267. The EMIP-FR group. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. European Myocardial Infarction Project—Free Radicals. *Eur Heart J* 2000;21:1537-1546.
268. Angiolillo DJ, Ueno M, Goto S. Basic principles of platelet biology and clinical implications. *Circ J* 2010;74:597-607.
269. Freedman JE. Molecular regulation of platelet-dependent thrombosis. *Circulation* 2005;112: 2725-2734.
270. Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007;357:2482-2494.
271. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:3481-3488.
272. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994;330:1287-1294.
273. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373-2383.
274. Patrono C, Coller B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001;119:39S-63S.
275. Cipollone F, Rocca B, Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:246-255.
276. Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994;308:81-106.
277. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002;324:71-86.
278. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration: et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
279. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1920-1959.
280. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2205-2241.

281. Angiolillo DJ. Variability in responsiveness to oral antiplatelet therapy. *Am J Cardiol* 2009;103(3 Suppl):27A-34A.
282. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al; CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-942.
283. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108:1682-1687.
284. Segal R, Lubart E, Leibovitz A, et al. Early and late effects of low-dose aspirin on renal function in elderly patients. *Am J Med* 2003;115:462-466.
285. Gollapudi RR, Teirstein PS, Stevenson DD, Simon RA. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *JAMA* 2004;292:3017-3023.
286. Rossini R, Angiolillo DJ, Musumeci G, et al. Aspirin desensitization in patients undergoing percutaneous coronary interventions with stent implantation. *Am J Cardiol* 2008;101:786-789.
287. Gachet C. ADP receptors of platelets and their inhibition. *Thromb Haemost* 2001;86:222-232.
288. Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001;409:202-207.
289. Turner NA, Moake JL, McIntire LV. Blockade of adenosine diphosphate receptors P2Y(12) and P2Y(1) is required to inhibit platelet aggregation in whole blood under flow. *Blood* 2001;98: 3340-3345.
290. Farid NA, Kurihara A, Wrighton SA. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans. *J Clin Pharmacol* 2010;50:126-142.
291. Cadroy Y, Bossavy JP, Thalamas C, et al. Early potent antithrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans. *Circulation* 2000;101:2823-2828.
292. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334: 1084-1089.
293. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1665-1671.
294. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting: the Full Anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998;98:1597-1603.
295. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation* 1998;98:2126-2132.
296. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007;49: 1505-1516.
297. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Clopidogrel response variability: current status and future directions. *Thromb Haemost* 2009;102:7-14.
298. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Benefit of a 600-mg loading dose of clopidogrel on platelet reactivity and clinical outcomes in patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1339-1345.
299. Patti G, Colonna G, Pasceri V, et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005;111:2099-2106.
300. Lotrionte M, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, et al. Meta-analysis appraising high clopidogrel loading in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007;100:1199-1206.
301. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation* 2007;115: 708-716.
302. Vivas D, Angiolillo DJ. Platelet P2Y12 receptor inhibition: an update on clinical drug development. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10:217-226.
303. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al; Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity: Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:919-933.
304. Angiolillo DJ, Suryadevara S, Capranzano P, Bass TA. Prasugrel: a novel platelet ADP P2Y12 receptor antagonist: a review on its mechanism of action and clinical development. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:2893-2900.
305. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al. PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007;116:2923-2932.
306. Angiolillo DJ, Badimon JJ, Saucedo JF, et al. A pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. high-dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Anti-Platelet Therapy in diabetes Mellitus (OPTIMUS)-3 trial. *Eur Heart J* 2011;32:838-846.
307. Capodanno D, Dharmashankar K, Angiolillo DJ. Mechanism of action and clinical development of ticagrelor, a novel platelet ADP P2Y12 receptor antagonist. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8: 151-158.
308. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577-2585.
309. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1456-1462.
310. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006;27:1038-1047.
311. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
312. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
313. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-533.
314. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation: early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-2420.
315. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-1621.
316. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-1189.
317. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294:1224-1232.
318. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
319. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982-1988.
320. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. CURRENT-OASIS 7 trial investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233-1243.
321. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
322. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel–thrombolysis in myocardial infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626-1636.
323. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723-731.
324. ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports.
325. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102:624-629.
326. Sabatine MS, Hamdalla HN, Mehta SR, et al. Efficacy and safety of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitor use. *Am Heart J* 2008;155:910-917.
327. Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, Topol EJ, for the CREDO Investigators. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:939-943.
328. Kandzari DE, Berger PB, Kastrati A, et al; ISAR-REACT Study Investigators. Influence of treatment duration with a 600-mg dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2133-2136.
329. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
330. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2501-2555.
331. Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999;100:1667-1672.
332. Whetsel TR, Bell DM. Rash in patients receiving ticlopidine after intracoronary stent placement. *Pharmacotherapy* 1999;19:228-231.
333. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:65-74.
334. Holmes DR Jr, Dehmer GJ, Kaul S, et al. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association, endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:321-341.
335. Lokhandwala JO, Best PJM, Butterfield JH, et al. Frequency of allergic or hematologic adverse reactions to ticlopidine among patients with allergic or hematologic adverse reactions to clopidogrel. *Circ Cardiovasc Intervent* 2009;2:348-351.
336. von Tiehl KF, Price MJ, Valencia R, et al. Clopidogrel desensitization after drug-eluting stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2039-2043.
337. Wagner CL, Mascelli MA, Neblock DS, et al. Analysis of GPIIb/IIIa receptor number by quantification of 7E3 binding to human platelets. *Blood* 1996;88:907-914.
338. Pytela R, Pierschbacher MD, Ginsberg MH, et al. Platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa: member of a family of Arg-Gly-Asp–specific adhesion receptors. *Science* 1986;231:1559-1562.
339. Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation* 2001;103: 201-206.
340. Bhatt DL, Topol EJ. Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *JAMA* 2000;284:1549-1558.
341. Coller BS, Peerschke EI, Scudder LE, Sullivan CA. A murine monoclonal antibody that completely blocks the binding of fibrinogen to platelets produces a thrombasthenic-like state in normal platelets and binds to glycoproteins IIb and/or IIIa. *J Clin Invest* 1983;72:325-338.
342. Coller BS. A new murine monoclonal antibody reports an activation-dependent change in the conformation and/or microenvironment of the platelet glycoprotein IIb/IIIa complex. *J Clin Invest* 1985;76:101-108.
343. Granada JF, Kleiman NS. Therapeutic use of intravenous eptifibatide in patients undergoing percutaneous coronary intervention: acute coronary syndromes and elective stenting. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4:31-41.
344. Scarborough RM, Naughton MA, Teng W, et al. Design of potent and specific integrin antagonists: peptide antagonists with high specificity for glycoprotein IIb-IIIa. *J Biol Chem* 1993;268:1066-1073.

345. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet* 1999;353:227-231.
346. Schneider DJ, Herrmann HC, Lakkis N, et al. Increased concentrations of tirofiban in blood and their correlation with inhibition of platelet aggregation after greater bolus doses of tirofiban. *Am J Cardiol* 2003;91:334-336.
347. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al; Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1531-1538.
348. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al. EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2176-2190.
349. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:1759-1765.
350. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359: 189-198.
351. Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001;357:1915-1924.
352. CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997;349: 1429-1435.
353. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non–Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1488-1497.
354. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, et al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:14-19.
355. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, et al. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2010;31:35-49.
356. Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC, et al. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am Heart J* 2000;140:206-211.
357. Merlini PA, Rossi M, Menozzi A, et al. Thrombocytopenia caused by abciximab or tirofiban and its association with clinical outcome in patients undergoing coronary stenting. *Circulation* 2004;109:2203-2206.
358. Tcheng JE, Kereiakes DJ, Lincoff AM, et al. Abciximab readministration: results of the ReoPro Readministration Registry. *Circulation* 2001;104:870-875.
359. Angiolillo DJ, Bhatt DL, Gurbel PA, Jennings LK. Advances in antiplatelet therapy: agents in clinical development. *Am J Cardiol* 2009;103(3 Suppl):40A-51A.
360. Ferreiro JL, Ueno M, Angiolillo DJ. Cangrelor: a review on its mechanism of action and clinical development. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:1195-1201.
361. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2318-2329.
362. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al; CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2330-2341.
363. Ueno M, Rao SV, Angiolillo DJ. Elinogrel: pharmacological principles, preclinical and early phase clinical testing. *Future Cardiol* 2010;6:445-453.
364. Angiolillo DJ, Capodanno D, Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis. *Eur Heart J* 2010;31:17-28.
365. Tricoci P, Huang Z, Held C, et al. TRACER Investigators. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2012;366:20-33.
366. Chamorro A. TP receptor antagonism: a new concept in atherothrombosis and stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(Suppl 3):20-27.
367. Bjork I, Lindahl U. Mechanism of the anticoagulant action of heparin. *Mol Cell Biochem* 1982;48: 161-182.
368. Casu B, Oreste P, Torri G, et al. The structure of heparin –oligosaccharide fragments with high anti–factor Xa activity containing the minimal antithrombin III–binding sequence: chemical and 13C nuclear-magnetic-resonance studies. *Biochem J* 1981;197:599-609.
369. Dawes J, Papper DS. Catabolism of low-dose heparin in man. *Thromb Res* 1979;14:845-860.
370. de Swart CA, Nijmeyer B, Roelofs JM, Sixma JJ. Kinetics of intravenously administered heparin in normal humans. *Blood* 1982;60:1251-1258.
371. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991;324:1565-1574.
372. Granger CB, Miller JM, Bovill EG, et al. Rebound increase in thrombin generation and activity after cessation of intravenous heparin in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:1929-1935.
373. Young E, Prins M, Levine MN, Hirsh J. Heparin binding to plasma proteins, an important mechanism for heparin resistance. *Thromb Haemost* 1992;67:639-643.
374. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1094-1096.
375. Visentin GP, Ford SE, Scott JP, Aster RH. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor IV complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest* 1994;93:81-88.
376. Greinacher A, Liebenhoff U, Kiefel V, et al. Heparin-associated thrombocytopenia: the effects of various intravenous IgG preparations on antibody mediated platelet activation—a possible new indication for high dose i.v. IgG. *Thromb Haemost* 1994;71(5):641-645.
377. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice: heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006;355:809-817.
378. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998;114(5 Suppl):489S-510S.
379. Reference deleted in proofs.
380. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337:688-698.
381. Choay J, Petitou M, Lormeau JC, et al. Structure-activity relationship in heparin: a synthetic pentasaccharide with high affinity for antithrombin III and eliciting high anti–factor Xa activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1983;116:492-499.
382. Reference deleted in proofs.
383. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non–ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004;292:89-96.
384. Antman EM. The search for replacements for unfractionated heparin. *Circulation* 2001;103: 2310-2314.
385. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45-54.
386. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-613.
387. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:135-142.
388. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1477-1488.
389. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J* 2007;28:1566-1573.
390. White HD, Braunwald E, Murphy SA, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J* 2007;28:1066-1071.
391. Montalescot G, White HD, Gallo R, et al; STEEPLE Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1058-1060.
392. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126: 287S-310S.
393. Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med* 2005;353:1028-1040.
394. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIa Investigators. Randomized trial of intravenous heparin versus recombinant hirudin for acute coronary syndromes. *Circulation* 1994;90:1631-1637.
395. Antman EM. Hirudin in acute myocardial infarction: thrombolysis and thrombin inhibition in myocardial infarction (TIMI) 9B trial. *Circulation* 1996;94:911-921.
396. GUSTO IIb Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:775-782.
397. OASIS-2 Investigators. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:429-438.
398. Lefevre G, Duval M, Gauron S, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of desirudin. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:50-59.
399. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, et al; for the Argatroban-915 Investigators. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2003;163:1849-1856.
400. Skrzypczak-Jankun E, Carperos VE, Ravichandran KG, et al. Structure of the hirugen and hirulog 1 complexes of alpha-thrombin. *J Mol Biol* 1991;221:1379-1393.
401. Witting JI, Bourdon P, Brezniak DV, et al. Thrombin-specific inhibition by and slow cleavage of hirulog-1. *Biochem J* 1992;283(Pt 3):737-743.
402. Fox I, Dawson A, Loynds P, et al. Anticoagulant activity of Hirulog, a direct thrombin inhibitor, in humans. *Thromb Haemost* 1993;69:157-163.
403. Robson R, White H, Aylward P, Frampton C. Bivalirudin pharmacokinetics and pharmacodynamics: effect of renal function, dose, and gender. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:433-439.
404. Chew DP, Bhatt DL, Kimball W, et al. Bivalirudin provides increasing benefit with decreasing renal function: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Cardiol* 2003;92:919-923.
405. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al; ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203-2216.
406. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218-2230.
407. Wasowicz M, Vegas A, Borger MA, Harwood S. Bivalirudin anticoagulation for cardiopulmonary bypass in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Can J Anaesth* 2005;52:1093-1098.
408. Mahaffey KW, Lewis BE, Wildermann NM, et al. The anticoagulant therapy with bivalirudin to assist in the performance of percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia (ATBAT) study: main results. *J Invasive Cardiol* 2003;15:611-616.
409. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289:853-863.
410. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1149-1159.
411. Donat F, Duret JP, Santoni A, et al. The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(Suppl 2):1-9.
412. Lieu C, Shi J, Donat F, et al. Fondaparinux sodium is not metabolised in mammalian liver fractions and does not inhibit cytochrome P450-mediated metabolism of concomitant drugs. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(Suppl 2):19-26.
413. Paolucci F, Clavies MC, Donat F, Necciari J. Fondaparinux sodium mechanism of action: identification of specific binding to purified and human plasma–derived proteins. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(Suppl 2):11-18.
414. Savi P, Chong BH, Greinacher A, et al. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. *Blood* 2005;105:139-144.
415. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464-1476.
416. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, et al; FUTURA/OASIS-8 Trial Group: Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010;304:1339-1349.
417. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519-1530.
418. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, et al. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2183-2190.
419. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-974.
420. Herlitz J, Holm J, Peterson M, et al. Effect of fixed low-dose warfarin added to aspirin in the long term after acute myocardial infarction: the LoWASA Study. *Eur Heart J* 2004;25:232-239.



421. Becker RC. Antithrombotic therapy after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:1019-1022.
422. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation* 2010;121:1523-1532.
423. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:690-698.
424. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
425. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009;119:2877-2885.
426. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al; for the APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011 Aug 25;365(8):699-708.
427. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009;374:29-38.
428. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
429. Bergum PW, Cruikshank A, Maki SL, et al. Role of zymogen and activated factor X as scaffolds for the inhibition of the blood coagulation factor VIIa-tissue factor complex by recombinant nematode anticoagulant protein c2. *J Biol Chem* 2001;276:10063-10071.
430. Giugliano RP, Wiviott SD, Stone PH, et al. Recombinant nematode anticoagulant protein c2 in patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndrome: the ANTHEM-TIMI-32 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2398-2407.
431. Dyke CK, Steinhubl SR, Kleiman NS, et al. First-in-human experience of an antidote ontrolled anticoagulant using RNA aptamer technology: a phase 1a pharmacodynamic evaluation of a drug-antidote pair for the controlled regulation of factor IXa activity. *Circulation* 2006;114:2490-2497.
432. Ridker PM, O'Donnell C, Marder VJ, Hennekens CH. Large-scale trials of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: GISSI-2, ISIS-3, and GUSTO-1. *Ann Intern Med* 1993;119:530-532.
433. TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early and invasive strategies in unstable angina and non–Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI IIIb trial. *Circulation* 1994;89:1545-1556.
434. Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Streptokinase: a review of its clinical pharmacology, mechanism of action and therapeutic uses. *Drugs* 1973;5:357-445.
435. Gonias SL, Einarsson M, Pizzo SV. Catabolic pathways for streptokinase, plasmin, and streptokinase activator complex in mice: in vivo reaction of plasminogen activator with alpha 2-macroglobulin. *J Clin Invest* 1982;70:412-423.
436. Llevadot J, Giugliano RP, Antman EM. Bolus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *JAMA* 2001;286:442-449.
437. ASSENT-2 Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;354:716-722.

CAPÍTULO 8 Cardiopatía isquémica estable/ angina crónica estable

David E. Newby y Keith A.A. Fox

La angina de esfuerzo estable o previsible ocurre sobre todo en el seno de una estenosis ateroesclerótica fija de una arteria coronaria. Pueden aparecer síntomas parecidos en otros trastornos, como la estenosis aórtica y la miocardiopatía hipertrófica. Sin embargo, la cardiopatía isquémica obstructiva ocurre, en ocasiones, sin una angina de esfuerzo característica o incluso sin ningún tipo de síntoma. En este capítulo se expone la angina crónica estable asociada al ateroma coronario obstructivo, pero existen otros tipos de angina (tabla 8-1), y puede haber vasoespasmo asociado a placas no obstructivas de ateroma.

Epidemiología

La ateroesclerosis coronaria se asocia a numerosos factores de riesgo, como el tabaquismo (cigarrillos), la hiperlipidemia, los antecedentes familiares, la hipertensión y la diabetes mellitus (v. capítulos 24 a 29).[1] La prevalencia y la extensión del ateroma coronario y de la angina de pecho aumentan con la edad y muestran un predominio masculino.[2] La distribución entre los grupos étnicos es desigual y, en comparación con los blancos, se observan tasas más altas entre los indoasiáticos y más bajas entre los asiáticos del este y afrocaribeños.[3]

La epidemiología de la cardiopatía isquémica (CI) y de la angina de pecho está cambiando. Su incidencia, las tasas de mortalidad y la letalidad intrahospitalaria están descendiendo en algunas regiones del mundo, como Norteamérica, Europa Occidental, Japón y Australia, pero su prevalencia global continúa aumentando, en consonancia con la senescencia de la población.[4] En concreto, en el este de Europa se está produciendo una escalada de la CI y de su mortalidad; las tasas de muerte ajustadas a la edad se están elevando también en muchas de las economías de los países en vías de desarrollo. Según estima la Organización Mundial de la Salud (OMS), el número total de muertes por CI ascenderá desde unos 7 millones en 2002 hasta 11 millones en 2020.

Evolución natural

La angina de pecho ocasiona una morbilidad considerable. La angina de dos tercios de los enfermos limita su capacidad para trabajar y acometer actividades recreativas, sexuales u otras de carácter cotidiano. El paciente tipo con una angina de pecho acude a la consulta del médico de atención primaria entre dos y tres veces al año. Las complicaciones de la angina de pecho se relacionan, en parte, con la extensión y la gravedad de la CI y consisten en infarto de miocardio (IM), insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias y muerte súbita cardíaca. En general, los pacientes con una angina estable corren un riesgo de muerte o de IM no mortal de entre el 2,5 y el 5% cada año.[5,6] La tasa anual de episodios entre los varones de edad mediana representa el 2,4% para los episodios mayores de la CI, el 0,6% para el accidente cerebrovascular y el 3% para la muerte.[7]

La probabilidad de sufrir un infarto agudo de miocardio se acrecienta con la gravedad y extensión de la ateromatosis arterial coronaria (fig. 8-1). Además, el riesgo de IM depende de la función del ventrículo izquierdo (VI) y de la frecuencia y gravedad de la angina (figs. 8-2 y 8-3), así como de ciertas características demográficas, como la edad y el sexo.[8,9] El riesgo de muerte, IM o accidente cerebrovascular se multiplica por 10 en función de las características basales.[10]

Evaluación y estudio

Evaluación clínica

Los episodios de angina de los enfermos con angina crónica estable suelen iniciarse con un grado uniforme de esfuerzo físico y desaparecen enseguida cuando cesa dicha actividad (cuadro 8-1). La angina progresiva motivada por un esfuerzo cada vez menor en un período corto de tiempo suele culminar con el dolor en reposo, indicativo de un síndrome coronario agudo (SCA; v. capítulos 9 y 10).

La probabilidad de que la CI sea la causa aumenta en presencia de los factores de riesgo conocidos. Más allá de los estigmas de la hiperlipidemia (rara) o de los signos de enfermedad vascular ateromatosa periférica no suele haber un signo físico de la angina. Sin embargo, hay que examinar signos de otras posibles causas de dolor torácico anginoso, como una estenosis aórtica o una miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Estratificación del riesgo

INDICADORES CLÍNICOS

Los pacientes con un riesgo relativamente alto de episodios clínicos se reconocen por una serie de indicadores (cuadro 8-2 y fig. 8-4). El umbral para contemplar la angiografía coronaria invasiva debe bajarse en los casos de alto riesgo, en comparación con los pacientes que únicamente presentan síntomas. La lista de indicadores de alto riesgo del cuadro 8-2 no es extensa, pero incluye los principales factores determinantes del riesgo.

ESTUDIO NO INVASIVO

Electrocardiograma

Se debe registrar siempre un electrocardiograma (ECG) en reposo como parte de la evaluación diagnóstica de la angina crónica estable. Este trazado ayuda además a ajustar el tratamiento farmacológico, por ejemplo, a ajustar los β-bloqueantes. Pese a que la sensibilidad del ECG resulte baja para el diagnóstico de la CI –de hecho, es normal en casi la mitad de los pacientes que acuden al médico con esta enfermedad–, proporciona una información pronóstica.[11] El descenso del segmento ST en reposo predice un mayor riesgo de IM y muertes en el futuro.[12] Los pacientes con un IM previo o anomalías de la repolarización (segmento ST y onda T) sin un infarto transmural con onda Q tienen una supervivencia reducida.[13,14]

TABLA 8-1 Causas de dolor torácico anginoso no imputables a una estenosis ateromatosa fija de una arteria coronaria

ENFERMEDADES VASCULARES	ENFERMEDADES CARDÍACAS
Angina variante	Miocardiopatía hipertrófica
Vasoespasmo asociado a ateroma	Estenosis aórtica
Angina microvascular o síndrome X	Cardiopatía hipertensiva e hipertrofia ventricular izquierda Prolapso de la válvula mitral Hipertensión pulmonar grave e hipertrofia ventricular derecha

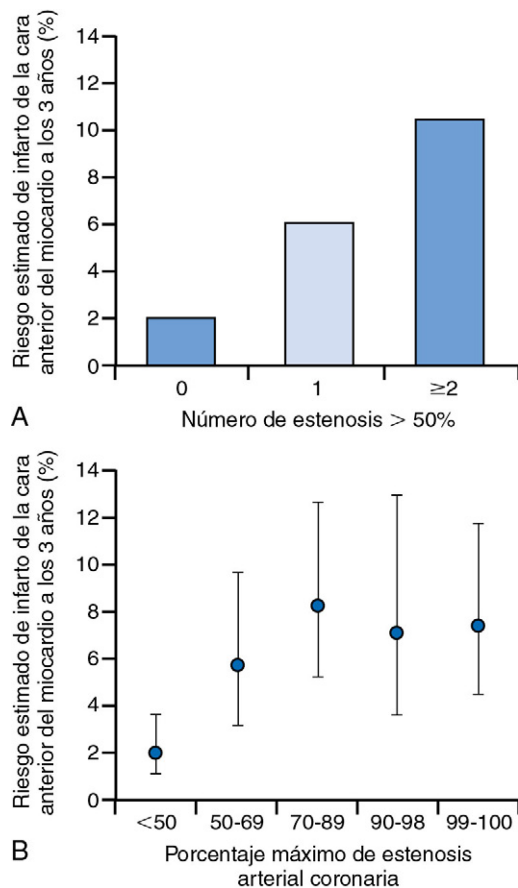


FIGURA 8-1 Riesgo de infarto de la cara anterior del miocardio a los 3 años en función del número **(A)** y de la gravedad **(B)** (media ± intervalo de confianza al 95%) de las estenosis de la arteria coronaria descendente anterior izquierda. *(Datos tomados de Ellis S, Alderman E, Cain K, et al. Prediction of risk of anterior myocardial infarction by lesion severity and measurement method of stenoses in the left anterior descending coronary distribution: a CASS Registry study.* J Am Coll Cardiol *1988;11:908.)*

La prueba ECG de esfuerzo suele solicitarse por dos motivos fundamentales: el diagnóstico (la angina se debe a la CI) y la evaluación pronóstica. No obstante, esta prueba de esfuerzo no permite cribar adecuadamente la CI por sí sola. La tasa de falsos positivos en una población con una prevalencia baja de CI resulta elevada, sobre todo cuando no hay síntomas (fig. 8-5). La tasa de falsos positivos también crece entre las personas jóvenes y las mujeres. Por el contrario, el valor predictivo negativo para la CI es muy escaso, de modo que la prueba ECG de esfuerzo no resulta idónea para descartarla.

Cuadro 8-1 Clasificación funcional de la angina de pecho estable de la Canadian Cardiovascular Society

Categoría 1
La actividad física ordinaria, por ejemplo caminar o subir escaleras, no produce angina. La angina ocurre con un esfuerzo agotador o rápido o prolongado en el trabajo o durante una actividad recreativa.

Categoría 2
Al pasear o subir escaleras con rapidez o después de las comidas, subir cuestas, con el frío, durante el invierno o durante el estrés emocional o durante unas horas después de despertar se observa una leve limitación de la actividad ordinaria. Recorrer más de dos manzanas (de edificios) sobre un terreno liso y subir más de un tramo de escaleras con un ritmo y unas condiciones normales desencadenan la angina.

Categoría 3
La actividad física ordinaria se ve muy limitada al recorrer una o dos manzanas sobre un terreno liso o subir más de un tramo de escaleras en condiciones normales.

Categoría 4
El enfermo no puede realizar ningún tipo de actividad física sin experimentar molestia; puede haber un síndrome anginoso en reposo.

Tomado de Cox J, Naylor CD. The Canadian Cardiovascular Society grading scale for angina pectoris: Is it time for refinements? *Ann Intern Med* 1992;117:677.

Cuadro 8-2 Indicadores clínicos de un pronóstico desfavorable en la angina crónica estable

- Antecedentes de infarto de miocardio
- Episodio reciente de angina inestable o angina estable de reciente comienzo
- Insuficiencia cardíaca asociada o manifestaciones de disfunción ventricular izquierda
- Factores de riesgo asociados para enfermedad arterial coronaria, del tipo de hipertensión y diabetes mellitus
- Edad (la probabilidad de muerte o de un episodio isquémico no mortal aumenta con la edad)
- Antecedentes familiares (factor pronóstico independiente de la mortalidad)
- Patrón de los síntomas anginosos (la angina silente se asocia a un menor riesgo de mortalidad y episodios de isquemia coronaria)

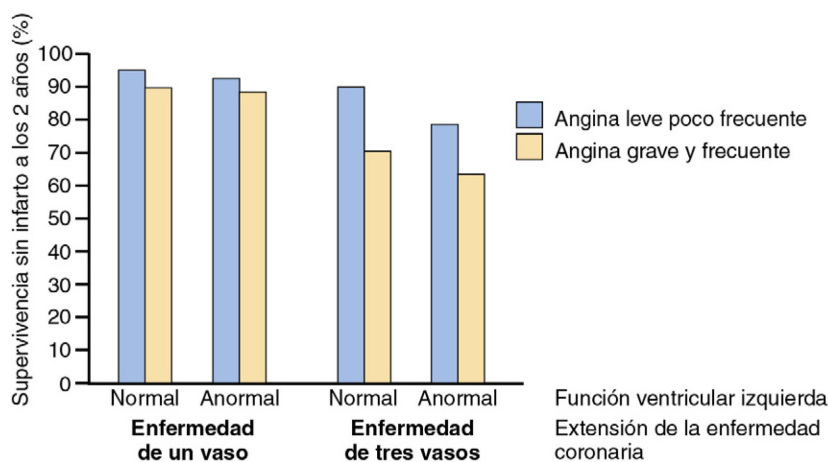


FIGURA 8-2 Tasa de supervivencia sin infarto al cabo de 2 años entre pacientes con angina de pecho, en función de la frecuencia de la angina, la extensión de la enfermedad arterial coronaria y la función ventricular izquierda (fracción de eyección: normal, ≥50%; anormal, <50%). *(Datos tomados de Califf RM, Mark DB, Harrell FE, et al. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease.* J Am Coll Cardiol *1988;11:20.)*

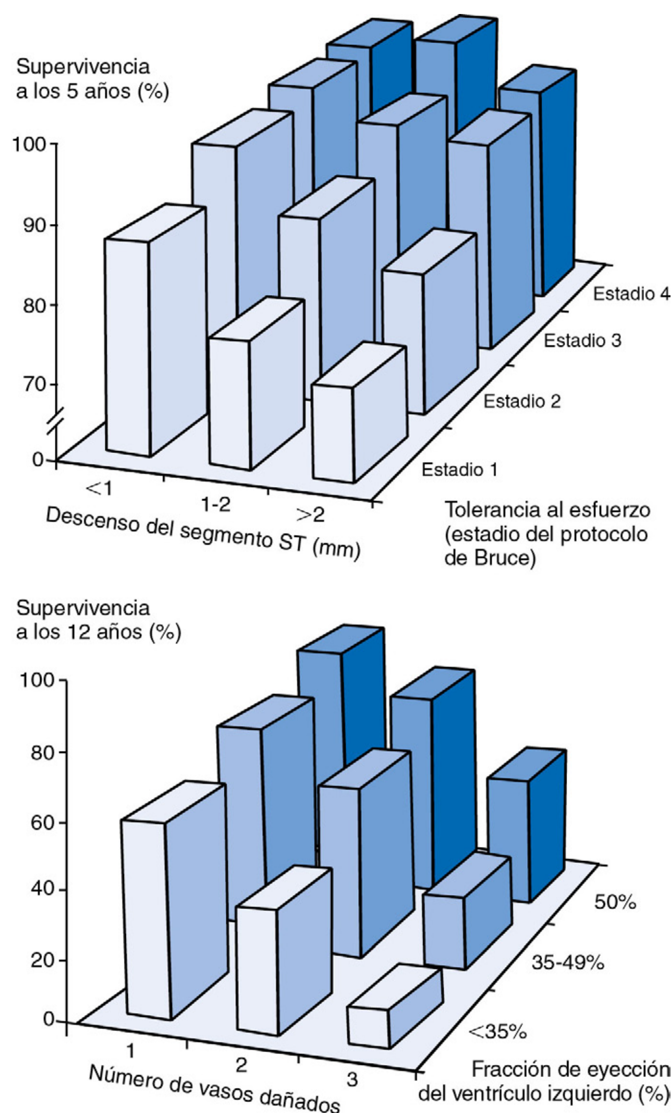


FIGURA 8-3 Tasa de supervivencia a los 5 y 12 años de pacientes tratados de forma conservadora, en función de la tolerancia al esfuerzo, el descenso del segmento ST inducido por el ejercicio, el número de vasos aceptados y la función ventricular izquierda. *(Datos tomados de Emond M, Mock MB, David KB, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry.* Circulation *1994;90:2645; y Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease.* J Am Coll Cardiol *1984;3:772.)*

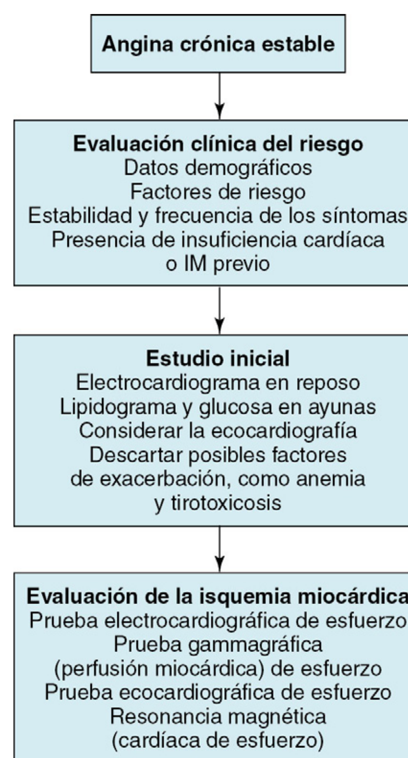


FIGURA 8-4 Esquema para la evaluación y estudio inicial de los pacientes con angina crónica estable. Cuando se examine la isquemia inducible de un paciente, el clínico habrá de seleccionar *uno* de los métodos ilustrados pero *nunca* aplicará los cuatro. *IM,* infarto de miocardio.

Cuadro 8-3 Signos de la prueba electrocardiográfica de esfuerzo asociados a un pronóstico desfavorable e indicadores de una enfermedad grave

- Escasa capacidad de esfuerzo máximo (estadio inferior a 3 en el protocolo de Bruce)
- Descenso del segmento ST ≥ 1 mm durante el estadio 2 o menos (protocolo de Bruce)
- Descenso del segmento ST ≥ 2 mm en cualquier momento
- Respuesta limitada a la presión arterial (caída o ningún ascenso respecto al valor basal)

El contexto clínico, los síntomas asociados y la respuesta cardiovascular (CV) global al ejercicio revisten la misma importancia que la respuesta ECG (cuadro 8-3). La prueba de esfuerzo es fácil de realizar y, si se aplica correctamente, constituye un método para estratificar el riesgo de los pacientes con angina estable.[8,15-17] Cobra especial interés para identificar a los pacientes de máximo riesgo y a los que podrían beneficiarse de un estudio y de una intervención más profundos y potencialmente más invasivos.

Ecocardiografía

La ecocardiografía sirve para medir la función cardíaca en reposo y durante el estrés farmacológico o esfuerzo físico. La disfunción ventricular izquierda en reposo o con el ejercicio señala a los pacientes con un pronóstico desfavorable.[8,18]

Como ocurre con la gammagrafía miocárdica, la ecocardiografía de esfuerzo permite reconocer a los pacientes con CI[19,20] y a aquellos con disfunción ventricular izquierda y un miocardio en hibernación que podrían beneficiarse de la revascularización coronaria. Esta técnica presenta ciertas ventajas e inconvenientes sobre la prueba convencional de esfuerzo. La ecocardiografía con estrés farmacológico se prefiere a veces, por los problemas derivados del movimiento; para ello, se administra una infusión intravenosa continua de sustancias con inotropismo y cronotropismo positivo, como la dobutamina y la arbutamina, que se potencia, en ocasiones, con la atropina para acelerar más la frecuencia cardíaca. Luego, se examina la función contráctil del corazón en varias proyecciones, incluyendo los 16 segmentos cardíacos, tanto en reposo como durante el esfuerzo gradual. En suma, la ecocardiografía de esfuerzo es una técnica exigente que exige un abordaje riguroso y cabal por operarios bien formados.

Esta prueba está indicada, sobre todo, para evaluar la aparición, o la mejoría, de anomalías en la movilidad de la pared miocárdica durante el esfuerzo. El deterioro de la movilidad parietal regional con el esfuerzo gradual indica la aparición de isquemia miocárdica y la existencia de una enfermedad arterial coronaria (EAC) de base. Otra posibilidad es que regiones miocárdicas con acinesia o hipocinesia previa experimenten una mejora durante la prueba dobutamínica, indicativa de un miocardio «aturdido»: el período reciente de isquemia profunda determina un descenso pasajero de la función contráctil. También puede observarse una combinación de estos signos, si la función contráctil mejora inicialmente con una infusión de una dosis baja de dobutamina para empeorar después con las dosis más altas. Esto denota un miocardio en «hibernación»: la estenosis crítica de la arteria coronaria explica la disfunción contráctil en reposo, pero el miocardio conserva su capacidad para la mejoría corta de la función contráctil con la estimulación inótropa antes de que ocurra el deterioro isquémico posterior con una carga de trabajo más alta. Un segmento totalmente acinético y sin respuesta denota una zona infartada del miocardio.

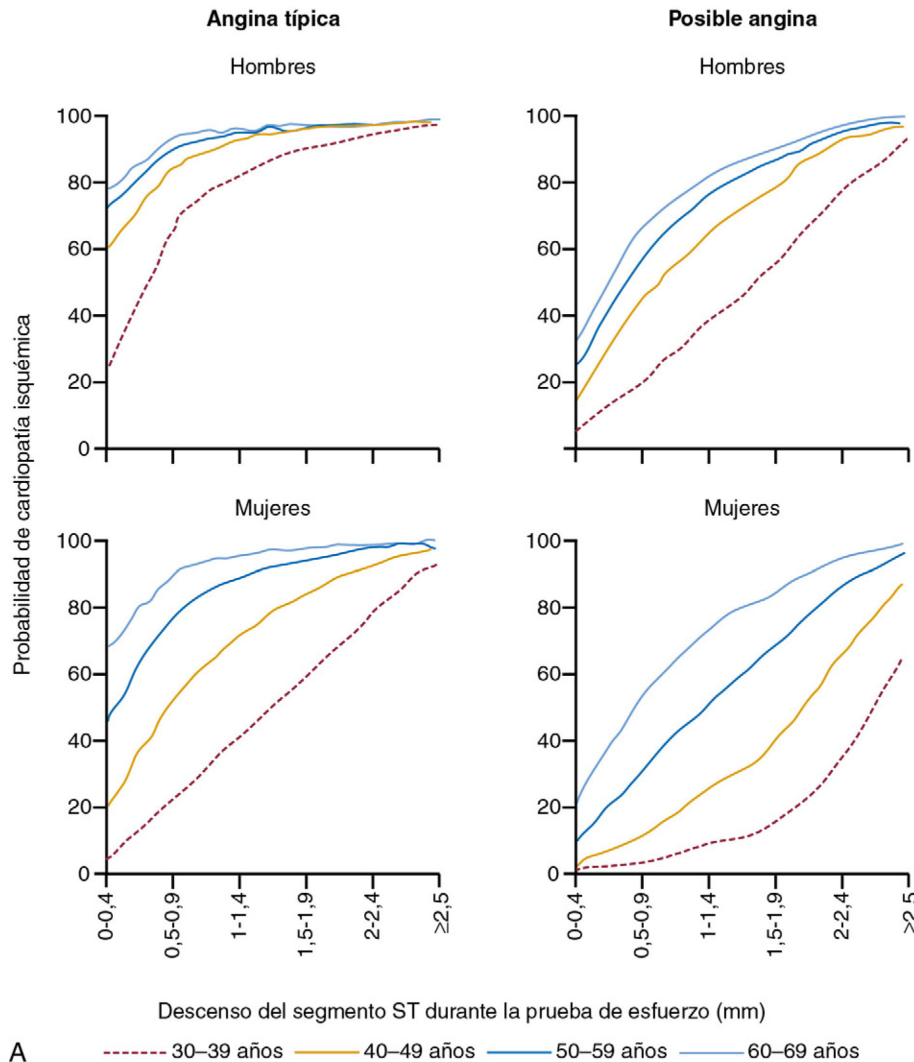


FIGURA 8-5 Probabilidad de cardiopatía isquémica en función de la edad, el sexo, la historia clínica y el descenso del segmento ST en el electrocardiograma durante la prueba de esfuerzo. **A.** Probabilidad de cardiopatía isquémica en pacientes que acuden con una angina típica o con una posible angina (estratificada según el sexo y la edad).

Resonancia magnética cardíaca

La angiografía coronaria por resonancia magnética es otra prueba descrita, pero requiere tiempos prolongados para la adquisición de las imágenes, la colaboración del sujeto y electroimanes de alta potencia. Por todo ello, no posee suficiente robustez para su uso clínico sistemático. Sin embargo, la perfusión miocárdica por primer paso mediante resonancia magnética (RM) es una técnica no invasiva establecida para detectar los defectos de perfusión miocárdica y cuantificar el tamaño del infarto sin necesidad de radiaciones ionizantes.[21,22] Las imágenes RM poseen una extraordinaria resolución espacial y temporal y, si se agregan secuencias adicionales, mejora la cuantificación de la fibrosis miocárdica y del volumen del infarto. Se ha comprobado en varios estudios que las imágenes de perfusión miocárdica por RM poseen una alta sensibilidad (89%), especificidad (81%) y exactitud (86%) en la detección de la CI.[21-24] La perfusión cardíaca por RM también muestra valor pronóstico para la evaluación de la EAC[25] y representa hoy una referencia no invasiva para la evaluación de la CI.[26]

Gammagrafía de perfusión miocárdica

Las imágenes de la perfusión miocárdica durante el esfuerzo (o gammagrafía) son más precisas para el diagnóstico de la CI que la prueba de esfuerzo:[27] sensibilidad del 80% frente al 68% y especificidad del 92% frente al 84%. Sin embargo, la gammagrafía de esfuerzo aporta poca información adicional a los pacientes con un riesgo elevado y ya conocido a través del uso de la prueba de esfuerzo convencional. Es muy útil cuando los cambios en la prueba ECG de esfuerzo resultan confusos, se aprecia un ECG anómalo en reposo, el resultado de la prueba ECG de esfuerzo es falsamente positivo o negativo, o la tolerancia al ejercicio dista de alcanzar el máximo. También permite detectar el territorio isquémico de los pacientes con enfermedad de varios vasos, cuando se contemplan estrategias selectivas de revascularización, por ejemplo, una angioplastia de la lesión responsable. La identificación del miocardio en hibernación ayuda sobremanera en caso de disfunción ventricular izquierda, ya que estos pacientes son los que más se benefician de la revascularización coronaria.

Una gammagrafía de esfuerzo normal acarrea un pronóstico excelente, con una tasa anual de episodios cardíacos mayores inferior al 1%, incluso entre aquellos con CI.[28,29] Sin embargo, los defectos de perfusión grave y extensos indican un alto riesgo de episodios cardíacos futuros para el paciente y marcan un pronóstico desfavorable (cuadro 8-4).[30]

Es probable que el uso de la gammagrafía vaya disminuyendo a medida que se extienda la aplicación de otras técnicas, con un rendimiento similar o superior, como la RM cardíaca, la ecocardiografía y la tomografía computarizada (TC).

Tomografía computarizada

Todas las técnicas no invasivas anteriores se basan en medidas indirectas –como la variación del segmento ST, la contracción miocárdica o la perfusión tisular– para diagnosticar la CI. Estas técnicas detectan la repercusión funcional, más que la presencia de EAC, como consecuencia

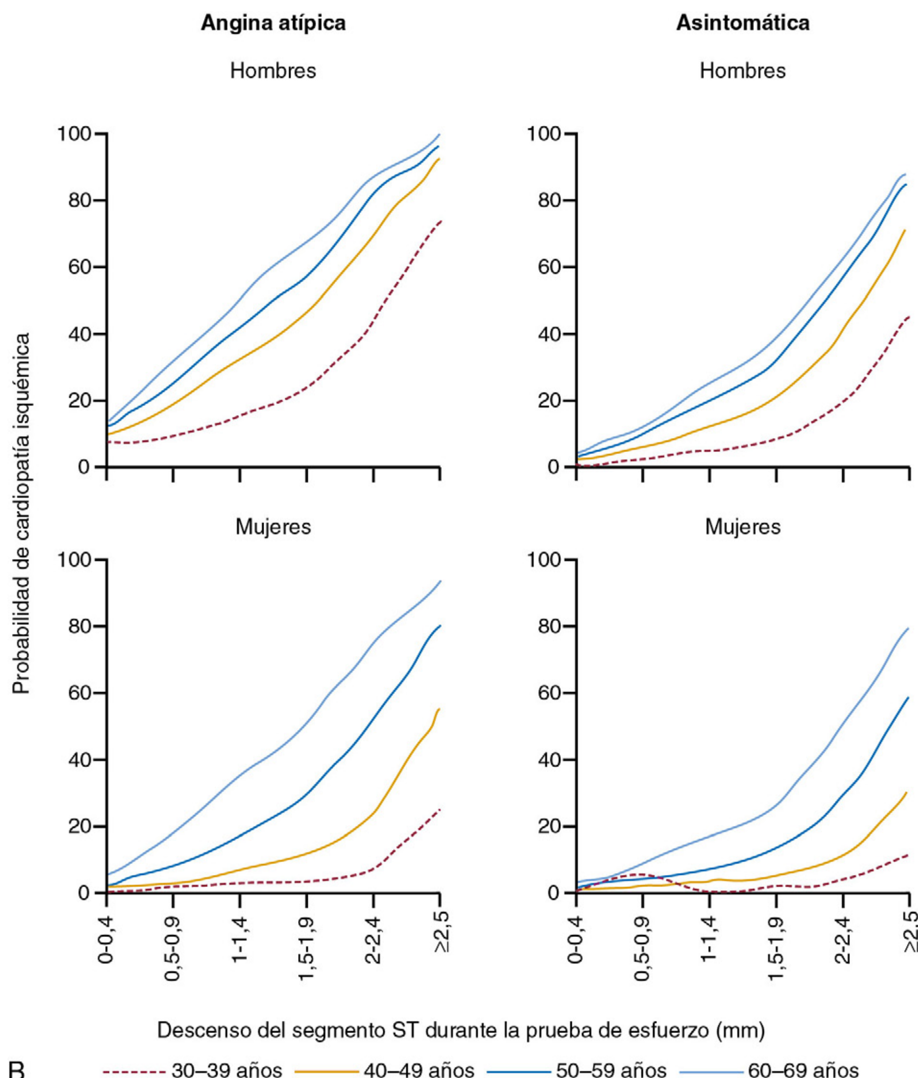


FIGURA 8-5 *(cont.)* **B.** La disposición es similar para los pacientes que presentan angina atípica o para los que se encuentran asintomáticos. *(Datos tomados de European Society of Cardiology Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Electrocardiography. Guidelines for cardiac exercise testing.* Eur Heart J *1993;14:969.)*

Cuadro 8-4 Signos en la gammagrafía de perfusión miocárdica de esfuerzo asociados a un pronóstico desfavorable e indicativos de una enfermedad grave

- Defecto reversible de perfusión radioisotópica en más de un territorio
- Fracción de eyección radioisotópica reducida con el esfuerzo
- Mayor captación pulmonar del radioisótopo

de la falta relativa de especificidad y sensibilidad para demostrar la presencia de EAC epicárdica. Sin embargo, la angiografía coronaria por TC detecta directamente la presencia de lesión y también proporciona información sobre la extensión de la carga de la placa de ateroma en un grado al que ni siquiera llega la angiografía coronaria invasiva. La debilidad potencial de la angiografía coronaria por TC reside en la imposibilidad para averiguar si la lesión limita el flujo.

Índice de calcio coronario

La calcificación arterial coronaria representa un factor independiente de riesgo para la CI; hasta los índices de calcio coronario bajos duplican el riesgo de los episodios coronarios.[31] El riesgo relativo asociado a la calcificación coronaria se parece al de los factores conocidos, como tabaquismo, hipertensión y diabetes mellitus. La progresión de la calcificación arterial coronaria conlleva una mayor incidencia de episodios coronarios, aun entre las personas asintomáticas en el momento del estudio inicial.[32] Por eso, la presencia de calcificación arterial coronaria indica no solo una enfermedad por placas ateromatosas, sino que la progresión se corresponde, en ocasiones, con las tasas de los episodios CV.

El grado de calcificación se correlaciona con la carga ateroesclerótica, pero no denota una placa blanda ni predice la respuesta a las medidas conservadoras.[33,34] La presencia de calcificación arterial coronaria no augura, por sí sola, la existencia de un ateroma obstructivo. Así pues, la calcificación se emplea como marcador indirecto de la extensión de la enfermedad ateroesclerótica coronaria, más que como una medida de la estenosis luminal.[35]

Angiografía coronaria por tomografía computarizada

Los enormes avances en la tecnología de barrido han permitido el establecimiento actual de la angiografía coronaria no invasiva mediante TC multidetectora (fig. 8-6). De hecho, la angiografía coronaria con los modernos escáneres de la TC multidetectora posee una extraordinaria concordancia con la angiografía coronaria invasiva[36] y con la ecografía intravascular.[37] La resolución temporal y espacial de los modernos aparatos facilita la cuantificación de las estenosis luminales y la detección de la placa ateroesclerótica «blanda» no calcificada.[37]

El análisis combinado de más de 800 pacientes indica una sensibilidad del 89% (intervalo de confianza [IC] al 95%: 87 a 90%) y una especificidad del 96% (IC al 95%: 96 a 97%) de la TC con 64 hileras de detectores, en comparación con la angiografía coronaria invasiva.[38] La mayor fortaleza reside en el valor predictivo negativo del 98% (IC al 95%: 98 a 99%). Los principales inconvenientes son la escasa calidad de la imagen en los sujetos con arritmia o con una frecuencia cardíaca

rápida, y la dosis elevada de radiación durante la exploración (aproximadamente 20 mSv).[38] Estas limitaciones se están superando en la actualidad mediante el uso de secuencias pulsadas, sistemas de doble fuente y escáneres de volumen dinámico con un mayor número de detectores. Así pues, la actual evolución de la tecnología de barrido ha facilitado una mayor resolución espacial y temporal con dosis menores de radiación (2 a 4 mSv). Todo ello abre las puertas a una estrategia sumamente eficaz y segura de estudio por imagen. La aplicación más prometedora es la evaluación de los pacientes estables con posible CI[39] y la exclusión de la ateroesclerosis coronaria. De cualquier manera, pese a su elevada sensibilidad, la especificidad para reconocer la EAC obstructiva es baja debido a los artefactos de «*blooming*» (exageración de las estructuras hiperdensas) motivados por la calcificación coronaria, en particular en poblaciones con una alta prevalencia de calcificación coronaria, como aquellos con angina estable y CI.

Con la introducción de un elevado número (256 a 320) de hileras de detectores, hoy resulta factible la TC de volumen dinámico, que incluye todo el corazón dentro del campo visual y en la que se pueden obtener imágenes adicionales durante el tránsito del contraste por el miocardio (v. fig. 8-6). De esta manera, se puede realizar una prueba TC de esfuerzo (perfusión) con una altísima resolución espacial, superior a las de las técnicas radioisotópicas y, hasta cierto punto, a la de la RM.

Selección y frecuencia de la prueba de esfuerzo no invasiva

Cada una de las cuatro modalidades no invasivas principales de la prueba de esfuerzo posee sus ventajas e inconvenientes (tabla 8-2). La prueba ECG de esfuerzo es fácil de ejecutar, se ha validado ampliamente y sigue constituyendo la referencia no invasiva para muchos pacientes. Sin embargo, la sensibilidad y la especificidad de esta prueba distan de ser óptimas y pueden motivar errores importantes de clasificación. Esto mismo ocurre con otras pruebas no invasiva de esfuerzo. Para el diagnóstico de la CI es probable que la angiografía coronaria por TC cobre cada vez más importancia.

No existe ninguna guía clara sobre la frecuencia con que debe aplicarse la prueba no invasiva a los pacientes con una angina crónica estable.[40] Tras la evaluación pronóstica inicial, no parece que la repetición de la prueba sirva de mucho, a menos que surjan síntomas nuevos o que los síntomas cambien, se modifiquen las exigencias vocacionales o el paciente se someta o esté sopesando someterse a una intervención del tipo de la revascularización coronaria o la cirugía extracardíaca mayor.[40]

EVALUACIÓN INVASIVA

La angiografía coronaria invasiva ayuda al diagnóstico y el tratamiento de la CI conocida o sospechosa, y se plantea cuando el tratamiento conservador no controla eficazmente los síntomas o cuando las pruebas clínicas o no invasivas indican que el paciente presenta un alto riesgo o podría mejorar con la intervención. Este estudio se puede completar con una evaluación funcional de las estenosis coronarias a través de una medición de la reserva fraccional de flujo con la guía de presión. De esta manera, se puede orientar y revascularizar adecuadamente a los pacientes con CI (cuadro 8-5).[41]

EVALUACIÓN GLOBAL DEL RIESGO

Se han concebido una serie de sistemas de calificación que incluyen las características clínicas y las pruebas no invasivas en la determinación del riesgo.[8,16,17,42-44] Estos modelos proporcionan una evaluación más amplia del riesgo y del pronóstico de los enfermos con angina estable. La angiografía coronaria está indicada para los pacientes, cuyas

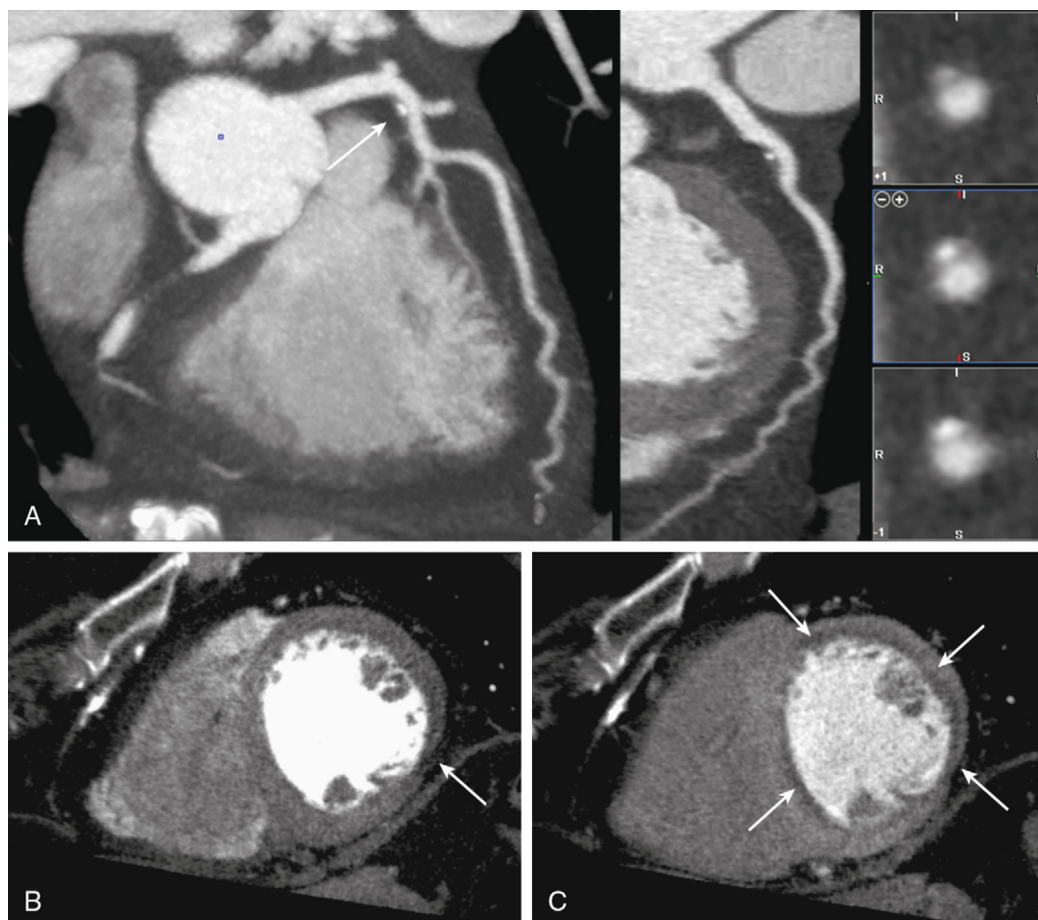


FIGURA 8-6 Tomografía cardíaca computarizada. **A.** Imagen multiplanar de una arteria coronaria con una placa calcificada y blanda *(flecha)*; se muestran imágenes transversales en los tres recuadros de la derecha. **B.** Perfusión miocárdica en reposo: se aprecia un defecto de perfusión en reposo y el adelgazamiento parietal, compatible con infarto *(flecha)*. **C.** Durante el esfuerzo se ven defectos extensos de perfusión subendocárdica *(flechas)* indicativos de una enfermedad arterial coronaria de tres vasos.

TABLA 8-2 Ventajas e inconvenientes relativos de las cuatro pruebas principales y no invasivas de esfuerzo

	ELECTROCARDIOGRAFÍA DE ESFUERZO	GAMMAGRAFÍA DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA	ECOCARDIOGRAFÍA DE ESFUERZO	PERFUSIÓN CARDÍACA CON RESONANCIA MAGNÉTICA
Dificultad técnica	+	++	+++	+++
Facilidad para la interpretación	+++	++	+++	++
Sensibilidad diagnóstica (%)	50-80	65-90	65-90	70-90
Especificidad diagnóstica (%)	80-95	90-95	90-95	90-95
Estratificación del riesgo	++	++	++	+
Identificación del miocardio en hibernación	–	++	+++	+++
Identificación del territorio isquémico	+	++	++	+++
Limitaciones	Anomalías de la conducción o de la repolarización	Exposición a radiación	Imágenes diagnósticas no siempre posibles en todos los casos	Claustrofobia e incompatibilidad con el aparato
Coste	+	+++	++	+++

Los signos positivos denotan la fortaleza relativa o la magnitud de cada modalidad.

Cuadro 8-5 Indicaciones de la angiografía coronaria

Angina grave o invalidante

La gravedad de los síntomas, que establecen la indicación de la angiografía coronaria, depende de la percepción del trastorno por el paciente y por el médico. Sin embargo, casi todos los expertos coinciden en que, pese a un tratamiento conservador óptimo, los pacientes con síntomas de categoría 3 o 4 de la Canadian Cardiovascular Society pueden mejorar con el injerto de derivación arterial coronaria o una intervención coronaria percutánea.

Indicadores clínicos y pruebas no invasivas que denotan un pronóstico desfavorable

Dolor torácico continuado, con una prueba no invasiva poco concluyente o negativa

En ese contexto, una angiografía coronaria normal ayuda mucho a descartar una enfermedad arterial coronaria obstructiva, despejar la incertidumbre diagnóstica, tranquilizar al paciente y reducir, de esta manera, el uso de los recursos sanitarios. Así ocurrirá, sobre todo, si los síntomas limitan la vida del paciente o si el diagnóstico de la enfermedad arterial coronaria puede tener alguna repercusión en el medio laboral.

características clínicas o resultados de las pruebas no invasivas apuntan a un pronóstico desfavorable, es decir, el pronóstico podría mejorar con el injerto de derivación arterial coronaria (IDAC; fig. 8-7).

Los peligros de cualquier intervención probablemente superan a los beneficios sintomáticos y pronósticos potenciales en los casos de riesgo bajo. En cambio, cuando el riesgo es alto, el paciente tiene más posibilidades de mejorar con una intervención como la revascularización. De aquí que la estratificación del riesgo resulte esencial en el estudio inicial de la angina estable. Los determinantes fundamentales del riesgo son las características del paciente, como la edad; la diabetes mellitus; la hipertensión, y los resultados de las pruebas complementarias, como las pruebas de esfuerzo (ejercicio u otro tipo), la extensión de la enfermedad coronaria (número y tipo de vasos afectados) y la función del VI (v. figs. 8-1 a 8-3).

Intervenciones terapéuticas

El tratamiento de los pacientes con angina crónica estable debe dirigirse al alivio de los síntomas y a la mejora del pronóstico. Para ello existen modalidades diversas, como las medidas generales, el control de los factores de riesgo, la farmacoterapia y la revascularización coronaria. Todos los tipos de intervención conllevan ciertos peligros y solo deben aplicarse si el beneficio percibido a partir de la mejora sintomática y pronóstica excede, en principio, los riesgos asociados. Este tipo de juicios debería efectuarse dentro del contexto de una estrategia global de tratamiento para minimizar la repercusión de la enfermedad durante el resto de la vida del paciente. La figura 8-4 y las figuras 8-7 a 8-10 proporcionan una guía general para el estudio inicial y el tratamiento de los pacientes con angina crónica estable.

Modificaciones generales y de los factores de riesgo

Las modificaciones generales y de los factores de riesgo constituyen una parte integrante y complementaria del tratamiento de los enfermos con angina crónica estable, puesto que aportan beneficios sintomáticos y pronósticos. Más adelante se exponen las ventajas del ejercicio y de los programas de ejercicio, así como del tratamiento de la hiperlipemia. El tratamiento y el control de la hipertensión se describen en los capítulos 28 a 34.

TABAQUISMO

El consumo de cigarrillos es un factor de riesgo esencial para la aparición de IM mortales y no mortales.[45] La abstinencia del tabaco comporta enormes beneficios y todos los pacientes deben recibir un asesoramiento y apoyo breves y repetidos.[46,47] Hay que ofrecer un tratamiento de reposición de la nicotina a corto plazo a los sujetos que consuman grandes cantidades de tabaco (>10 cigarrillos al día), ya que la probabilidad de éxito se multiplica por nueve.[48,49] Los antidepresivos bupropión y nortriptilina también facilitan la abstinencia a largo plazo del tabaco, no así los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la fluoxetina.[50] Esto indica que los efectos beneficiosos de estos fármacos no dependen de su actividad antidepresiva. El agonista parcial de los receptores nicotínicos vareniclina duplica o triplica la probabilidad de abstinencia del tabaco y parece más eficaz que la bupropiona.[51] Aunque no hay ninguna estrategia específica de tratamiento que evite las recaídas,[52] la vareniclina parece mantener la abstinencia al tabaco y evitar las recaídas posteriores.[51] En algunas publicaciones se ha relacionado la vareniclina con acontecimientos adversos graves, como depresión, agitación e ideas suicidas, pero hasta ahora no se han podido sustanciar tales episodios.

INTERVENCIÓN DIETÉTICA

La intervención dietética complementa claramente el uso de hipolipemiantes. Las dietas pobres en grasa reducen las concentraciones séricas del colesterol en tan solo un 5%,[53] por término medio, incluso entre las personas motivadas,[54] de manera que la modificación dietética aporta beneficios adicionales para la prevención, por ejemplo, el uso de una dieta mediterránea[55] o rica en ácidos grasos poliinsaturados (ω-3) o de aceites de pescado.[56,57] Los estudios observacionales[58,59] y los estudios aleatorizados[60] revelan que el consumo de frutas y vegetales con

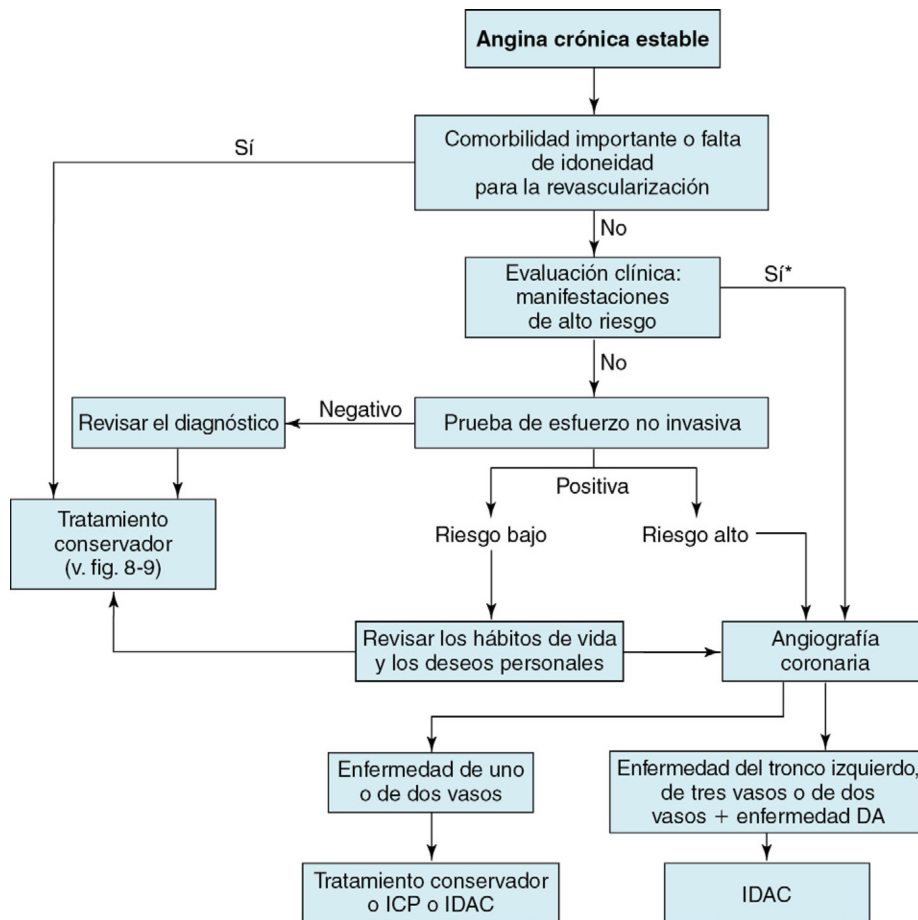


FIGURA 8-7 Esquema para el control y tratamiento de los pacientes con angina crónica estable. *DA,* arteria descendente anterior izquierda; *ICP,* intervención coronaria percutánea; *IDAC,* injerto de derivación arterial coronaria. *Muchos pacientes con manifestaciones clínicas de alto riesgo también precisan pruebas no invasivas para estratificar mejor el riesgo.

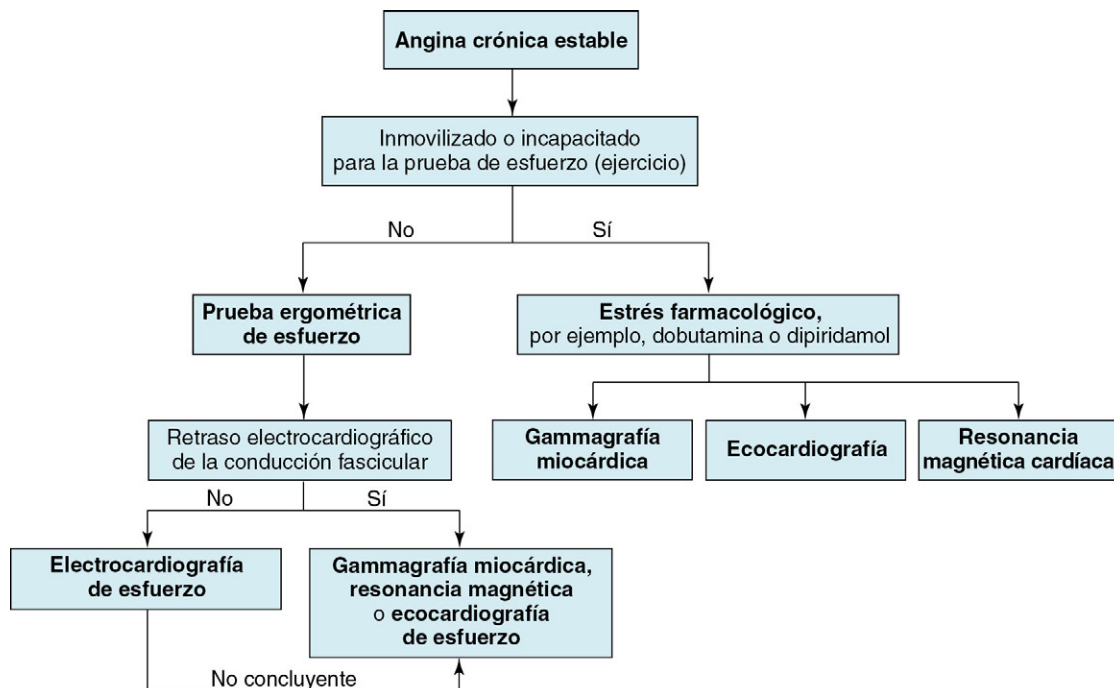


FIGURA 8-8 Esquema para la selección de las pruebas no invasivas de esfuerzo entre pacientes con angina crónica estable.

altas concentraciones de vitaminas antioxidantes o los suplementos de vitamina E[61,62] protege frente a los episodios coronarios. Sin embargo, en tres grandes estudios controlados y aleatorizados (RCT), de tipo multicéntrico (n = 6.000 a 30.000), se ha señalado que los suplementos de vitamina E, en dosis altas o bajas, no modifican los resultados cardiovasculares.[57,63,64] El consumo moderado de alcohol reduce el riesgo de EAC y debe limitarse a 21-28 U/semana (1 U = 8 g de alcohol absoluto) en los hombres y de 14 a 21 U/semana en las mujeres.[65]

OBESIDAD

Se ha detectado una asociación significativa e independiente entre el índice de masa corporal (IMC) y el riesgo de los episodios CV.[66]

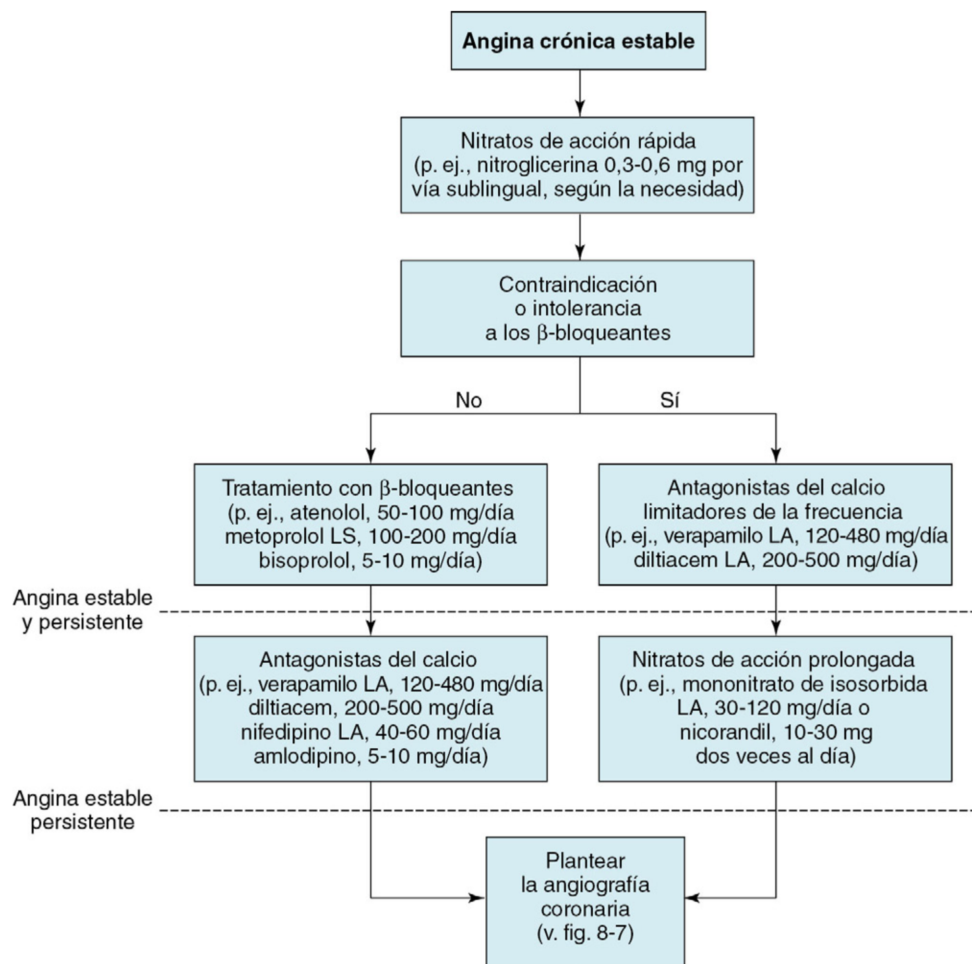


FIGURA 8-9 Esquema para el tratamiento sintomático conservador de los pacientes con angina crónica estable. Los fármacos y las recomendaciones posológicas concretos no se disponen según una secuencia preferida, basada en los estudios clínicos, y tampoco se pretende descartar otros miembros del mismo grupo terapéutico. Se trata, más bien, de ejemplos y de propuestas terapéuticas basados en la experiencia de los autores. *LA,* larga acción; *LS,* liberación sostenida.



FIGURA 8-10 Esquema para la prevención secundaria de los pacientes con angina crónica estable. *Si el paciente presenta un alto riesgo, plantear la angiografía coronaria si resulta apto para la revascularización. †Se prefiere el ácido acetilsalicílico al clopidogrel como monoterapia antiagregante. Si se ha implantado una endoprótesis, se prescribe biterapia antiagregante. Los fármacos y las recomendaciones posológicas concretas no se disponen según una secuencia preferida, basada en los estudios clínicos, y tampoco se pretende descartar otros miembros del mismo grupo terapéutico. Se trata, más bien, de ejemplos y propuestas terapéuticas basadas en la experiencia de los autores. *IECA,* inhibidores de la enzima conversora de angiotensina.

A pesar de la elevada prevalencia de obesidad, no se ha realizado ningún estudio intervencionista donde se haya probado que el adelgazamiento de los sujetos obesos con angina crónica estable o CI mejore los síntomas o el pronóstico. De todas maneras, es razonable admitir que el adelgazamiento reduce la frecuencia de los episodios de angina y puede mejorar el pronóstico.

La obesidad creciente actual, sobre todo en las sociedades occidentales, se asocia a la aparición de *síndrome metabólico* caracterizado por obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión, hiperuricemia y dislipemia y ha suscitado inquietud por la incidencia y prevalencia de la anatomía patológica CV en el futuro. Las nuevas estrategias terapéuticas, como el antagonista de los receptores endocannabinoides rimonabant, podrían reducir la obesidad y las anomalías metabólicas asociadas. Sin embargo, en un RCT sobre cerca de 20.000 sujetos con riesgo,[67] el rimonabant no modificó los resultados CV adversos y se asoció, sin embargo, con un aumento de los problemas neuropsiquiátricos generales y graves, incluido el suicidio.

DIABETES MELLITUS

Todos los pacientes diabéticos precisan un buen control glucémico porque reduce el riesgo de complicaciones tardías, incluso de CI. No existe ningún estudio específico sobre el control diabético de los pacientes con angina crónica estable, pero los estudios de prevención primaria[68,69] y secundaria entre pacientes que han sufrido un IM[70] indican que las tasas de morbilidad y mortalidad CV se reducen con los regímenes hipoglucemiantes intensivos. Es más, un mal control de la glucemia en el momento de la presentación del IM representa un signo pronóstico desfavorable.[71] Aunque en estudios anteriores[72] se ha señalado que las sulfonilureas, en concreto la tolbutamida, conllevan un mayor riesgo de mortalidad CV, no se ha podido confirmar tal riesgo en el estudio U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS).[73] Sin embargo, en este estudio se indicó que la metformina debería representar el primer fármaco para los pacientes diabéticos con sobrepeso ya que reduce el riesgo de las variables relacionadas con la diabetes, favorece el adelgazamiento y disminuye los episodios de hipoglucemia.

El control de la hiperglucemia es importante, aunque un control glucémico demasiado riguroso puede resultar dañino. La aplicación de un control glucémico intensivo a los enfermos con diabetes de tipo 2 aumenta los resultados CV adversos,[74,75] probablemente por los efectos perjudiciales de la hipoglucemia, en particular entre aquellos con una CI asociada; así pues, hay que encontrar un equilibrio entre la evitación de la hiperglucemia prolongada y la provocación de episodios hipoglucémicos adversos.

Tratamiento sintomático

REHABILITACIÓN CARDÍACA

La rehabilitación cardíaca es un enfoque multidisciplinar que aborda las necesidades de asistencia médica y psicosocial como ejercicio, educación, prevención secundaria y asesoramiento vocacional.[76] Se aplica sobre todo en el período inmediato que sigue a un IM o en el postoperatorio (del IDAC), pero sirve asimismo para los enfermos con angina crónica estable. La rehabilitación contiene los tres elementos fundamentales siguientes: 1) explicación y conocimiento; 2) intervención específica, por ejemplo, prevención secundaria, entrenamiento físico y apoyo psicológico, y 3) adaptación a largo plazo y educación.

Los enfermos con angina estable que acuden a un programa de ejercicios regulares y rehabilitación sufren menos anginas y tienen menos reinfartos, además de alcanzar una mejora de la función cardiorrespiratoria y del estado vocacional.[77,78] Los programas de ejercicio mejoran la confianza y la capacidad funcional del paciente y, aunque exigen colaboración, resultan eficaces y potencialmente coste-efectivos para el tratamiento de la angina estable (v. capítulo 49).[79] De hecho, en un RCT se indicó que el programa de ejercicios mejora la capacidad de esfuerzo, comporta menos episodios cardíacos adversos y su rentabilidad es mayor que el de la intervención coronaria percutánea (ICP).[80]

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

No existe ningún grupo terapéutico, mejor que otro, para reducir los episodios de angina. Sin embargo, en virtud de los efectos inferidos de la intervención secundaria, los β-bloqueantes deberían constituir la primera línea terapéutica (v. fig. 8-9). Es más, en un metaanálisis se propone que los β-bloqueantes se toleran mejor y quizá resulten más eficaces que los antagonistas del calcio como tratamiento de la angina crónica estable.[105]

Cuando no se controlan los síntomas de la angina con la monoterapia, la introducción de un segundo antianginoso aporta efectos beneficiosos adicionales significativos pero discretos (v. fig. 8-9). La asociación de β-bloqueantes y antagonistas del calcio bradicardizantes puede causar una bradicardia excesiva o un bloqueo cardíaco. Con todo, se trata de una interacción rara y, en caso de duda, debería prescribirse una dihidropiridina de acción prolongada. No hay pruebas definitivas de que un tratamiento antianginoso triple o cuádruple mejore los resultados de la biterapia. En dos grandes RCT (n = 5.126 y n = 7.665) de adición del nicorandil[6] o del nifedipino[5] a uno o más antianginosos, fundamentalmente β-bloqueantes, no se advirtió ningún cambio importante en los síntomas de angina, si bien el nifedipino conllevó una reducción moderada de la indicación de angiografía coronaria (reducción absoluta del 1,23% al año) y del IDAC (reducción absoluta del 0,44% por año). Las preparaciones de liberación sostenida, que se administran solo una vez al día, deben preferirse, en la medida de lo posible, para facilitar el cumplimiento.

β-bloqueantes

Los β-bloqueantes inhiben los receptores β-adrenérgicos del miocardio y producen acciones cronótropas e inótropas negativas. La atenuación de la respuesta de la frecuencia cardíaca al ejercicio y al estrés reduce la demanda miocárdica de oxígeno y la gravedad de la isquemia. Además, prolongan la diástole, un determinante esencial del tiempo de perfusión miocárdica. Los RCT[81,82] muestran la eficacia de los β-bloqueantes para reducir los síntomas de angina y los episodios de isquemia, así como para mejorar la capacidad de esfuerzo.

No hay indicios de la superioridad de un β-bloqueante concreto sobre los demás. Los β-bloqueantes muy selectivos, como el celiprolol o el bisoprolol –o aquellos con propiedades vasodilatadoras y antioxidantes combinadas, como el carvedilol– no proporcionan ninguna ventaja probada sobre los convencionales, del tipo del atenolol o el metoprolol. No obstante, las ventajas para la prevención secundaria con los β-bloqueantes desaparecen si se aplican fármacos con actividad simpaticomimética intrínseca,[83] por lo que se desaconseja el uso de estos últimos.

Los efectos secundarios verdaderos de los β-bloqueantes ocurren poco (menos del 10% de los enfermos), pero abarcan fatiga y letargo, sobre todo cuando se efectúa un interrogatorio sistemático. Hay que establecer la relación causal antes de la retirada definitiva del β-bloqueante. Dada la suprarregulación de los receptores β-adrenérgicos en presencia del bloqueo, no se debe suspender con rapidez esta medicación, ya que podría precipitar un síndrome agudo de abstinencia; asimismo, se ha propuesto que la retirada puede provocar incluso un infarto agudo de miocardio.[84]

Antagonistas del calcio

Los pacientes con intolerancia a los β-bloqueantes pueden recibir un antagonista del calcio bradicardizante, del tipo de diltiacem o verapamilo. En el segundo estudio Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT II), el verapamilo se mostró beneficioso después del IM, cuando no existía insuficiencia cardíaca, de acuerdo con un análisis *a posteriori*.[85] Sin embargo, otros antagonistas del calcio[86] y grupos de antianginosos diferentes[87-89] alivian con la misma eficacia los síntomas. La adición del nifedipino a otros antianginosos parece reducir la necesidad de las pruebas invasivas complementarias y de la revascularización.[5]

Existe controversia acerca de la seguridad de uso de los antagonistas del calcio en la insuficiencia cardíaca.[90] Se ha comprobado que el amlodipino surte un efecto neutro sobre las tasas de mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca y constituye una modalidad adecuada para los pacientes con angina y una disfunción importante del VI.[91]

Nitratos

Los nitratos constituyeron el primer grupo de antianginoso descubierto y usado. Su mecanismo de acción se basa en la liberación de óxido nítrico (NO), bien de forma indirecta –como ocurre con la nitroglicerina (GTN) que reacciona con el grupo sulfhidrilo, como la metionina o la cisteína– o directa (nitroprusiato sódico), a través de la interacción con las membranas citoplásmicas o celulares. El NO liberado determinó

una relajación del músculo liso vascular, independiente del endotelio, motivado por el aumento intracelular del monofosfato cíclico de guanosina (GMPc; v. capítulo 7).

En los RCT[87,92] se ha probado la eficacia de los nitratos para reducir la frecuencia de los síntomas de angina y mejorar la capacidad de esfuerzo. Sin embargo, como ocurre con los antagonistas del calcio, hay que evitar su uso en la estenosis aórtica grave y en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva, dada la posibilidad de que disminuya la perfusión coronaria a través de la vasodilatación periférica y la hipotensión arterial.

Alivio inmediato de la angina

Los nitratos por vía sublingual o bucal producen un alivio rápido y eficaz de los episodios de angina aguda. Hay que proporcionar una preparación de nitrato por vía sublingual a todos los pacientes. Las preparaciones bucales liberan el nitrato de manera más prolongada y resultan adecuadas en caso de una actividad prolongada que pueda generar episodios de angina.

Prevención de los Episodios de Angina

Los nitratos de acción prolongada, tanto por vía oral como transdérmica, alivian la angina de manera eficaz. Los nitratos sufren un extenso metabolismo de primer paso a través de las reductasas hepáticas del glutatión; sin embargo, las preparaciones de nitratos para administración tópica y transdérmica evitan este metabolismo y, en consecuencia, se puede disminuir la dosis global. Otra posibilidad son ciertos preparados de nitratos, como el mononitrato de isosorbida, que experimentan menos metabolismo hepático y poseen una mayor biodisponibilidad así como efectos más prolongados.

Uno de los mayores inconvenientes de la profilaxis con nitratos es la aparición de tolerancia (v. capítulo 7). Este fenómeno obliga a establecer períodos diarios sin nitratos,[93,94] generalmente nocturnos, para evitar la pérdida de la eficacia, problema que ocurre con todos los nitratos conocidos. El mecanismo de tolerancia a los nitratos parece obedecer, al menos en parte, al descenso de los grupos sulfhidrilo.[95] El desarrollo de los S-nitrosotioles podría preludiar un nuevo grupo de nitratos, exentos de tolerancia[96] que ejerce, en principio, efectos antiagregantes adicionales.[97]

Agonistas de los canales de potasio

Este grupo de antianginosos despliega acciones vasodilatadoras y cardioprotectoras potenciales. Los abridores de los canales de potasio actúan sobre los canales iónicos de las células musculares lisas vasculares y de los miocardiocitos. Por eso, pueden reforzar el reacondicionamiento isquémico[98] y mejorar la respuesta miocárdica a las agresiones isquémicas.[99]

El nicorandil es el único preparado de este grupo que se utiliza en clínica. Combate eficazmente la angina y se comporta como un nitrato y un abridor de los canales de potasio. Sin embargo, no hay pruebas de que los abridores de los canales de potasio resulten superiores a otros grupos de antianginosos y su adición al tratamiento antianginoso previo no mejora, en principio, los síntomas.[6] En el estudio Impact of Nicorandil in Angina (IONA)[6] sobre 5.126 pacientes con angina estable se comprobó que la administración de 20 mg de nicorandil, dos veces al día, reducía discretamente, en un 17%, el riesgo relativo de la variable principal: mortalidad por CI, IM no mortal u hospitalización no programada. Sin embargo, este estudio no reveló ninguna diferencia en la variable secundaria de mortalidad por CI o IM.

Miscelánea de tratamientos conservadores

La ivabradina es un inhibidor de I_f, el denominado *canal iónico funny* (rara, curiosa) del nódulo sinusal, y reduce la frecuencia cardíaca de los pacientes con ritmo sinusal. Este efecto bradicardizante se asocia con acciones antianginosas comparables[100] y aditivas[101] a las de los otros antianginosos. La ivabradina es muy útil para los pacientes con intolerancia a los β-bloqueantes y aquellos con una frecuencia cardíaca elevada en reposo.

La ranolacina es un nuevo antianginoso con un mecanismo de acción que no se conoce bien; al parecer, modula el metabolismo de las células miocárdicas isquémicas y mejora la eficiencia en el uso del oxígeno. Parece ofrecer efectos antianginosos adicionales cuando se suma a otros tratamientos.[102,103] Se ha comprobado, además, que la ranolacina reduce de forma segura la isquemia de los pacientes con un síndrome coronario agudo.[104]

REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

El IDAC y la ICP acarrean riesgos mensurables de morbilidad y mortalidad tempranas. Como ya se ha indicado, todas las intervenciones deben aplicarse solo si los beneficios percibidos –mejora de los síntomas y del pronóstico– pueden compensar los riesgos asociados, en particular cuando el tratamiento tiene carácter sintomático, más que pronóstico, como sucede con las intervenciones coronarias percutáneas o el IDAC de la enfermedad de un vaso.

La selección de la técnica adecuada de revascularización depende mucho de los aspectos técnicos de la anatomía coronaria y de factores tales como la comorbilidad y las preferencias del paciente. Varía mucho lo que un paciente considera un grado aceptable de síntomas, un tratamiento conservador óptimo o unos efectos secundarios tolerables. Por eso, para decidir si es necesaria la revascularización coronaria, y cuál es el método más idóneo, hay que tener en cuenta criterios clínicos objetivos y los síntomas del paciente (v. capítulo 11).

Al examinar si es posible aplicar una estrategia concreta de revascularización coronaria y sopesar las pruebas de su utilidad, deben barajarse varios factores. En primer lugar, los principales estudios aleatorizados se han efectuado con grupos extraordinariamente selectos de pacientes y no siempre reflejan la mezcla tan amplia de enfermos que acuden a los centros sanitarios. Así, en el estudio Angioplasty Compared with Medicine (ACME)[106] se reclutó únicamente a 212 pacientes sobre los cerca de 5.000 cribados. En segundo lugar, en la mayoría de los estudios no se ha seleccionado exclusivamente a pacientes con angina crónica y estable. En tercer lugar, muchos conjuntos de datos publicados en la literatura médica están obsoletos. El tratamiento conservador ha mejorado y se ha hecho más eficaz; de manera análoga, los resultados de la cirugía no toman en cuenta las mejoras técnicas ni el uso cada vez mayor de conductos arteriales (fig. 8-11). De hecho, la introducción del despliegue de las endoprótesis arteriales coronarias (fig. 8-12), las endoprótesis liberadoras de fármacos y el tratamiento complementario con antiagregantes han reducido las tasas iniciales de fracaso y de reestenosis de las intervenciones coronarias percutáneas.[107]

Intervención coronaria percutánea

Las tasas de éxitos y de complicaciones de la ICP dependen de muchos factores como son la edad, el sexo, la presentación clínica, la función del VI, la comorbilidad (p. ej., diabetes mellitus) y la experiencia del facultativo.[108,109] Sin embargo, el determinante fundamental de la evolución es la naturaleza de la lesión diana. Para la ICP resulta ideal una lesión blanda, corta, nítida en un segmento recto de una arteria, que no ponga en peligro una rama importante. Son lesiones menos idóneas para la ICP las obstrucciones totales completas, las lesiones largas, las lesiones calcificadas, las lesiones situadas en segmentos tortuosos o flexuras y aquellas que afectan a vasos ramificados. La ICP comporta una tasa elevada de éxitos y un número reducido de complicaciones en las lesiones ideales, pero una tasa reducida de éxitos y un número elevado de complicaciones en las lesiones complejas.

Indicaciones: intervención coronaria percutánea frente a tratamiento conservador

El primer RCT donde se examinó la utilidad de la ICP frente al tratamiento conservador fue el estudio ACME.[106] En este estudio se reclutó a pacientes con enfermedad de un vaso, la mayoría de ellos (>90%) con angina estable. Se comprobó que la ICP se asoció a una mejora subjetiva y objetiva mayor de los síntomas anginosos al cabo de 6 meses.[106,110] Sin embargo, se suscitó la duda de que la ICP comportara más complicaciones, en particular reintervenciones de revascularización.

En el estudio Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) posterior,[111] un RCT más amplio (n = 1.018), se compararon los efectos de la angioplastia de balón con los del tratamiento conservador en pacientes con angina y enfermedad de uno (60%) o varios vasos (40%). Sin embargo, la población del estudio incluía a pacientes con angina silente sin síntomas (20%) o angina inestable (10%) reciente (7 a 90 días antes de la aleatorización). En consonancia con el estudio ACME,[106] la estrategia inicial de la angioplastia conllevó menos episodios de angina durante al menos 2 años, en comparación con el tratamiento conservador. Este descenso de los síntomas anginosos se asoció a una menor demanda de medicación antianginosa, un incremento de la capacidad de esfuerzo y una mejora global de la calidad de vida.[111,112] No obstante, como reflejo del bajo riesgo de la población reclutada en este estudio, la angioplastia comportó un riesgo casi doble de mortalidad o

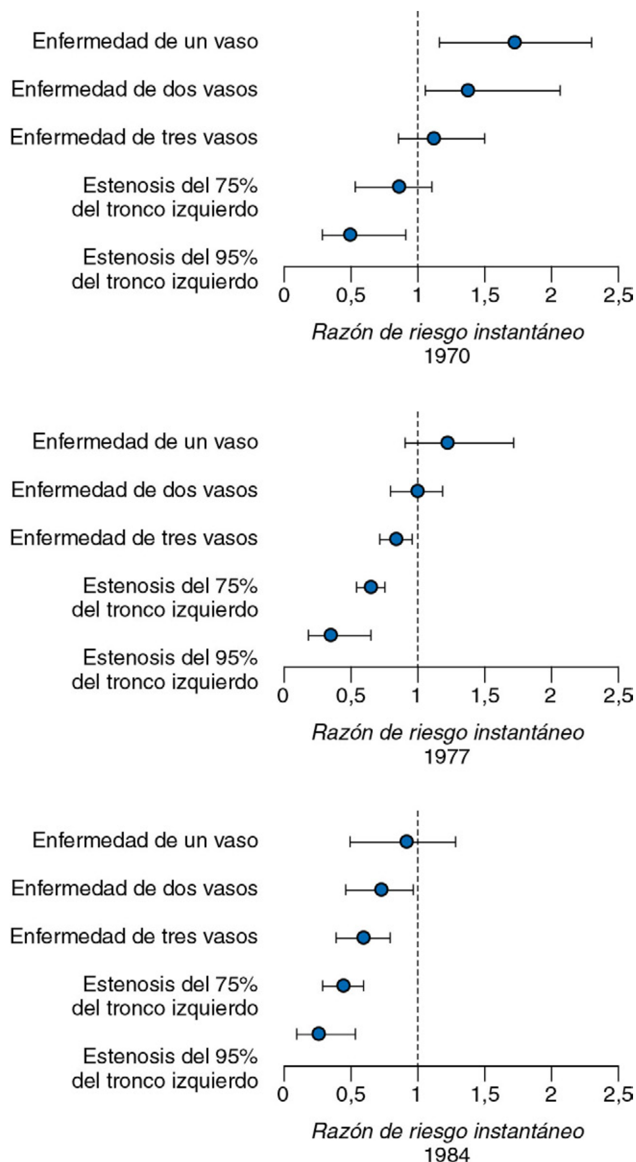


FIGURA 8-11 Mejoría de la supervivencia con el injerto de derivación arterial coronaria (a la izquierda de las *líneas de trazos*) a lo largo de un período de 14 años. *(Datos tomados de Califf RM, Harrell FE, Lee KL, et al. The evolution of medical and surgical therapy for coronary artery disease: a 15-year perspective.* JAMA *1989;261:2077.)*

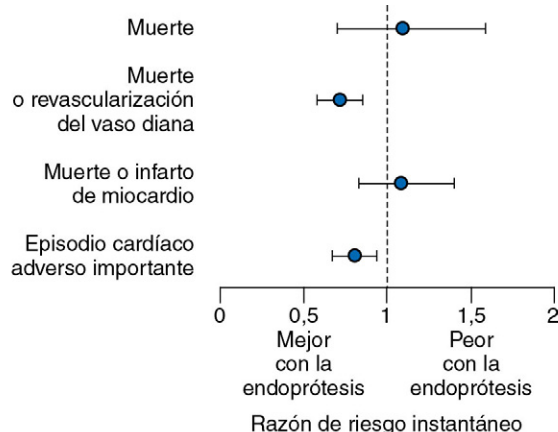


FIGURA 8-12 Mejorías de los resultados clínicos al cabo de 1 año con la endoprótesis coronaria. *(Datos tomados de Rankin JM, Spinelli JJ, Carere RG, et al. Improved clinical outcome after widespread use of coronary artery stenting in Canada.* N Engl J Med *1999;341:1957.)*

IM no mortal (6,3 frente a 3,3% a los 2,7 años; $P = 0,02$), sobre todo en los primeros 3 meses después de la aleatorización. Debe señalarse que una cuarta parte de los pacientes, aleatorizados al grupo conservador, precisaron una técnica de revascularización durante el seguimiento por el deterioro sintomático.

Los beneficios sintomáticos de la angioplastia en el estudio RITA-2 se manifestaron principalmente entre los pacientes con síntomas graves o una tolerancia limitada del esfuerzo; así pues, es posible que deba aceptarse un pequeño riesgo inicial derivado de la angioplastia para alcanzar el alivio de los síntomas anginosos graves o limitantes. De cualquier modo, las mejoras de las técnicas de imagen y de las endoprótesis, combinadas con los avances en los tratamientos antiagregantes, como las tienopiridinas y los antagonistas de los receptores de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa, hacen pensar que los riesgos hallados en RITA-2 podrían haberse sobrestimado. Por eso, la ICP constituye una intervención adecuada para los pacientes con una anatomía coronaria idónea que padecen angina crónica estable y síntomas limitantes a pesar del tratamiento conservador (v. fig. 8-7). De hecho, en el estudio más reciente, Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE),[113] sobre 2.287 pacientes con CI estable se aleatorizó bien la ICP con un tratamiento conservador óptimo, bien el tratamiento conservador óptimo únicamente. Una vez más, la ICP se asoció a una mejoría sintomática y a un porcentaje discreto, pero significativamente mayor, de alivio de la angina al cabo de 1 año (66 frente a 58% sin angina; $P < 0,001$) y de 3 años (72 frente a 66%; $P < 0,02$), no así al cabo de 5 años. Estos resultados se obtuvieron sin que aumentaran los acontecimientos adversos y con unas tasas similares de mortalidad e IM no mortal a los 5 años.

Intervención coronaria percutánea frente a injerto de derivación arterial coronaria

En un metaanálisis de ocho grandes RCT para comparar la ICP (n = 1.710) con la IDAC (n = 1.661) entre pacientes con angina predominantemente estable (80%) no se encontró ninguna diferencia en la supervivencia con una u otra estrategia de revascularización tras un seguimiento medio de 2,7 años.[114] Sin embargo, la necesidad posterior de revascularización adicional varió en grado significativo: el 17,8% de los enfermos aleatorizados a la intervención percutánea precisaron cirugía de revascularización durante el primer año y alrededor de un 2% anual requirieron una cirugía de revascularización en los años posteriores. La prevalencia de la angina al pasar 1 año resultó bastante mayor en el grupo de la intervención percutánea (entre 1,5 y 2 veces), pero la diferencia dejó de resultar significativa a los 3 años.[114]

El estudio Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI)[115] se publicó después de un metaanálisis de Pocock et al.[114] y es el estudio más amplio de comparación entre una y otra estrategia, si bien en este solo se reclutó a un 40% de los enfermos con angina estable. Tampoco se hallaron diferencias en la supervivencia o el riesgo de IM entre los pacientes sometidos a la ICP u operados. Sin embargo, la primera conllevó, una vez más, una tasa mayor de intervenciones de revascularización subsiguientes (el 8% con la cirugía frente al 54% con la intervención percutánea a los 5 años). Este exceso de intervenciones adicionales, en el caso de la intervención coronaria percutánea, se dio sobre todo en el primer año. Sin embargo, en los estudios Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS)[116] y Stent or Surgery (SOS),[117] la introducción de la colocación electiva de endoprótesis arteriales coronarias redujo la necesidad aparente de nuevas técnicas de revascularización entre pacientes con enfermedad de varios vasos (el 4-6% con la cirugía frente al 17-21% con la intervención percutánea al cabo de 1-2 años).

En el estudio Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX)[118] se aleatorizó la ICP con colocación de endoprótesis liberadoras de fármacos o la IDAC a 1.800 pacientes con enfermedad de tres vasos o del tronco coronario izquierdo.[118] Alrededor del 60% de los enfermos reclutados habían acudido al médico por angina. Al cabo de 1 año no había diferencias en la variable combinada de mortalidad, IM o accidente cerebrovascular (7,7 frente a 7,6%; $P = 0,99$), si bien la intervención percutánea comportó una mayor necesidad de revascularización repetida (13,5 frente a 5,9%; $P < 0,001$), mientras que la cirugía conllevó un mayor riesgo de accidente cerebrovascular (2,2 frente a 0,6%; $P = 0,003$).

La base de datos de la Universidad de Duke (n = 9.263) se sustenta en la experiencia prospectiva de un solo centro sobre pacientes con

cardiopatía isquémica (el 20% con angina estable) que recibieron tratamiento conservador, ICP o cirugía. Estos datos indican que los pacientes con enfermedad de uno o dos vasos, sin afectación proximal de la arteria descendente anterior izquierda (DA) presentan una evolución clínica mejor con la intervención percutánea que con la cirugía.[119,120] Esto contrasta con los hallazgos del metaanálisis de Pocock et al.,[114] donde aparentemente la variable combinada de mortalidad o IM en casos de enfermedad de un vaso resultó más baja con la cirugía que con la intervención percutánea (4,5 frente a 7,2%). Sin embargo, el análisis de subgrupos, publicado por Pocock et al., solo incluía tres estudios con un número reducido (n = 350 en cada grupo) y los autores se cuestionan la fiabilidad de este dato.[119] Contrariamente a la base de datos de la Universidad de Duke, los pacientes de estos estudios aleatorizados eran poblaciones muy selectas; así, en el estudio RITA[121] solo se reclutó a un 3% de los pacientes sometidos a angiografía.

Podría parecer que la ICP supone una alternativa adecuada a la cirugía de revascularización en los pacientes con angina crónica estable con síntomas limitantes, a pesar del tratamiento farmacológico, sobre todo entre aquellos con enfermedad de uno o dos vasos sin una estenosis proximal importante de la DA. Asimismo, parece que, entre los pacientes con enfermedad de varios vasos, aquellos con lesión y una reserva fraccional de flujo inferior a 0,8 obtienen un mayor beneficio de la intervención percutánea.[41]

Intervención coronaria percutánea sobre la lesión responsable

Cuando el principal objetivo de la revascularización es el alivio de la angina cabe aconsejar la ICP sobre la lesión supuestamente responsable de los síntomas, aun cuando exista una enfermedad de varios vasos que, de otra manera, se operaría. Esta estrategia, denominada *ICP de la lesión responsable,* suele dar resultado en los enfermos sintomáticos con una cardiopatía de varios vasos coronarios y una sola estenosis excepcionalmente grave (con muchas lesiones de menor importancia); asimismo, mejora a los pacientes que no pueden operarse por alguna enfermedad asociada del tipo de lesión cerebrovascular o enfermedad crónica obstructiva de las vías respiratorias.[122] La ICP de la lesión responsable también supone una alternativa cuando la revascularización quirúrgica puede resultar incompleta y no conferir ningún beneficio pronóstico.

Intervención coronaria percutánea después del injerto de derivación arterial coronaria

La mitad de los pacientes experimenta una nueva angina a los 5 años del IDAC[40] y un 30% precisa una nueva revascularización a los 12 años.[123] La reoperación comporta un mayor riesgo y una probabilidad menor de beneficio. En un análisis de 632 pacientes no aleatorizados, que se habían sometido a cirugía previa de revascularización coronaria y precisaban bien una nueva cirugía o una ICP programada, el 38% de los intervenidos por vía percutánea obtuvieron una revascularización completa frente al 92% de los reoperados; sin embargo, las complicaciones de la ICP resultaron significativamente más bajas (0,3 frente a 7,3%) y la supervivencia se asemejó tras un seguimiento de 1 y 6 años. Las dos técnicas comportaron una supervivencia sin episodios de infarto y de angina similar pero, al cabo de 6 años, la necesidad de revascularización mediante una nueva ICP u operación resultó significativamente mayor en el grupo de la ICP (64 frente a 8%).[124]

Estos hallazgos se confirmaron en una cohorte mayor, de 4.174 pacientes, que habían recibido una nueva revascularización coronaria (ICP u operación no aleatorizadas) tras la operación.[125] El segundo IDAC conllevó una tasa de mortalidad intrahospitalaria (6,8%) mayor que la de la ICP (1,2%), pero las tasas de mortalidad al cabo de 1, 5 y 10 años se asemejaron. De nuevo, la ICP entrañó un mayor riesgo de angina recidivante y de nuevas intervenciones.

En la medida en que resulte técnicamente factible, preferimos como estrategia inicial la ICP sobre la nueva operación, si el paciente sufre angina crónica estable y un dolor limitante a pesar de la operación previa y del tratamiento conservador.

Endoprótesis

Las endoprótesis coronarias se utilizaron al principio para tratar las complicaciones graves de la intervención coronaria percutánea, por ejemplo, la obstrucción vascular aguda o inminente, a través del denominado *rescate mediante la reimplantación de endoprótesis.* Esta es una vía extraordinariamente útil para mantener la permeabilidad vascular y reduce la necesidad de la cirugía urgente de revascularización tras la ICP.[126] Los estudios observacionales[126-129] y los primeros RCT han confirmado el beneficio claro de esta técnica frente a la obstrucción vascular aguda.

En varios RCT se ha examinado la eficacia de la implantación electiva de endoprótesis coronarias. Algunos de estos estudios adolecen de problemas metodológicos, como la falta de administración de regímenes anticoagulantes emparejados a los testigos (estudio Stent Restenosis Study [STRESS])[130] o la ausencia de enmascaramiento completo de los investigadores (estudios Belgian Netherlands Stent [BENESTENT] y Stenting in Chronic Coronary Occlusion [SICCO]).[131-133] No obstante, en todos ellos se han notificado datos uniformes: la implantación electiva de endoprótesis mejora los resultados técnicos y clínicos y reduce la necesidad de nuevas intervenciones revascularizadoras. La evidencia más clara proviene de las ICP frente a lesiones de mayor riesgo, a saber, arterias con obstrucción crónica,[133-135] infartos de vena safena,[136] estenosis proximales de la DA[137] y reestenosis tras una ICP previa.[138,139] La implantación de endoprótesis también está indicada cuando los resultados de la ICP convencional no son óptimos.[140]

En el estudio BENESTENT[131] se comparó el efecto de la colocación electiva de endoprótesis en todas las lesiones frente a la aplicación aislada de ICP a pacientes con angina estable y una sola lesión nueva. En este estudio no ocurrió ninguna muerte relacionada con la intervención, y la endoprótesis se siguió de una mejora en los resultados clínicos y angiográficos. En el posterior estudio BENESTENT II[141] se incluyó a pacientes con angina inestable (40%) y se confirmó la utilidad de la colocación electiva de endoprótesis recubiertas de heparina. Sin embargo, el abordaje más selectivo para la implantación de endoprótesis en lesiones de alto riesgo o con un resultado angiográfico poco óptimo podría conferir efectos beneficiosos parecidos y resultar más adecuado.[142]

Los estudios observacionales[126,127,143] y los RCT[130-132,144] revelan un menor número de reestenosis y una mayor supervivencia sin episodios de IM ni nuevas intervenciones coronarias cuando se coloca una endoprótesis. Tras la difusión de las endoprótesis en Canadá se detectó una mejora de los resultados clínicos, en concreto una menor necesidad de nuevas intervenciones coronarias (v. fig. 8-12).[127]

Hoy, el recubrimiento polimérico de las endoprótesis se impregna de fármacos (v. capítulo 11). Una de las primeras endoprótesis se recubrió de heparina para disminuir la incidencia de trombosis del dispositivo y de reestenosis; sin embargo, estas endoprótesis mostraron un beneficio muy limitado con relación a las metálicas desnudas. Existe mucho interés por el uso de las endoprótesis liberadoras de fármacos antiproliferativos. El sirolimús es un antibiótico macrólido con propiedades antimicóticas, inmunodepresoras y antimitóticas que se ha empleado para prevenir el rechazo del trasplante renal. Las endoprótesis recubiertas de sirolimús reducen de forma espectacular la incidencia de reestenosis dentro de la endoprótesis; en el estudio Sirolimus-Eluting Stent in Coronary Lesions (SIRIUS) sobre 1.058 pacientes con CI, el fracaso en la revascularización del vaso diana disminuyó desde el 21 hasta el 8,6%.[145] El paclitaxel es un estabilizador de los microtúbulos con una potente actividad antineoplásica que también se ha empleado con éxito en los recubrimientos endoprotésicos, pues disminuye de forma análoga la reestenosis dentro de la prótesis. Las plataformas para las endoprótesis siguen mejorando y tanto las plataformas más modernas como los fármacos liberados, del tipo de everolimús y zotarolimús, continúan mostrando avances considerables y excelentes resultados.[146]

Tratamiento antiagregante

Todos los enfermos con CI deben recibir ácido acetilsalicílico de fondo, como se comenta más adelante (v. fig. 8-10).[147] Este tratamiento reduce en un 53% las tasas de obstrucción vascular después de la ICP (2,7 frente a 5,5%).[147] La asociación entre ticlopidina (250 mg, dos veces al día) y ácido acetilsalicílico (100 mg, dos veces al día) disminuye, si se compara con el tratamiento anticoagulante convencional, los episodios cardíacos y las complicaciones hemorrágicas y vasculares asociadas a la ICP y a la expansión de la endoprótesis.[148] De hecho, la asociación entre ácido acetilsalicílico y ticlopidina produce mejores resultados que el ácido acetilsalicílico solo o combinado con la warfarina.[149] Los datos observacionales[150] revelan que el clopidogrel (75 mg/día) tiene la misma eficacia preventiva de las trombosis de la endoprótesis que la ticlopidina.[151] Sin embargo, los antiagregantes más recientes y potentes, como el prasugrel y el ticagrelor, reducen aún más las tasas de trombosis de la endoprótesis que el clopidogrel.[152,153]

Se dispone de antagonistas plaquetarios más potentes que inhiben los receptores plaquetarios de la GP IIb/IIIa (v. capítulo 7). En un

metaanálisis[154] de 16 RCT sobre 32.135 pacientes se confirmaron los efectos beneficiosos discretos de los antagonistas de la GP IIb/IIIa para los pacientes sometidos a ICP o aquejados de un SCA. En el estudio Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) se ha cuestionado la utilidad de los antagonistas de los receptores de la GP IIb/IIIa en la ICP electiva.[155] Si se premedica a todos los pacientes con una dosis de carga elevada (600 mg) de clopidogrel por vía oral, no parece que los antagonistas de los receptores de la GP IIb/IIIa aporten ningún beneficio añadido; no obstante, se necesitan estudios con una potencia adecuada y un amplio espectro de pacientes con distintos grados de riesgo para los episodios.

Complicaciones

La complicación grave más habitual de la ICP es la obstrucción aguda del vaso dilatado como consecuencia de disección o trombosis. Otras complicaciones son el daño vascular; la tromboembolia, incluido el accidente cerebrovascular, y la hemorragia derivada del tratamiento anticoagulante. Pese a que los riesgos máximos se den en el SCA,[108,156] la ICP electiva se asocia a tasas globales de respuesta angiográfica superiores al 95% y a un número muy bajo de complicaciones (infarto transmural de miocardio: 0,08%; accidente cerebrovascular: 0,02%), IDAC urgente (0,4%) y mortalidad intrahospitalaria (0,1%).[157]

El riesgo publicado de reestenosis angiográfica en la angioplastia aislada con balón varía entre el 25 y el 40%.[158-160] La reestenosis suele aparecer entre los 3 y 6 meses,[159,160] no siempre produce síntomas recidivantes y se ha reducido llamativamente con la difusión de las endoprótesis coronarias,[127,131,158,161] sobre todo las liberadoras de fármacos. De hecho, hoy es infrecuente efectuar una angioplastia aislada con balón sin implantar una endoprótesis, y solo se contempla para tratar vasos de pequeño calibre o situaciones anatómicas desfavorables. Las tasas actuales de reestenosis con las endoprótesis liberadoras de fármacos son bajas (aproximadamente del 5%).[145]

Injerto de derivación arterial coronaria

Indicaciones: injerto de derivación arterial coronaria frente a tratamiento conservador

Los tres principales RCT, en los que se comparó la cirugía frente al tratamiento conservador, son el Coronary Artery Surgery Study (CASS),[162] el Veterans Affairs (VA) Cooperative Study[13,163] y el European Coronary Surgery Study (ECSS).[14,164] Estos estudios constituyen la base del metaanálisis de Yusuf et al.,[165] para comparar la cirugía frente al tratamiento conservador en la angina crónica estable. Comparada con el tratamiento conservador, la cirugía mejora significativamente la capacidad de esfuerzo y los síntomas de la angina y reduce la necesidad de tratamiento anginoso.[162] Después de la colocación de un IDAC, más del 70% de los enfermos se ven libres de la angina al cabo de 1 año y la mitad lo hace al cabo de 5 años.[162,164] Los enfermos refieren una mejor calidad de vida con la operación[162,166,167] y experimentan menos limitación para la actividad física.[162] El 73% se encuentra trabajando 1 año después de la operación.[167]

La cirugía es una intervención adecuada para los pacientes con una anatomía coronaria idónea y una angina crónica estable y sintomática a pesar del tratamiento conservador (v. exposición adicional en el capítulo 11).

Complicaciones

Cuando se baraja la cirugía de revascularización en un caso de angina crónica estable, conviene recordar que esta es una operación segura con una tasa de mortalidad, en los casos selectivos, que suele oscilar entre el 2 y el 4%, dependiendo de los casos evaluados.[168] Los factores que influyen en las tasas de mortalidad quirúrgica son la edad, el sexo, el grado de alteración del VI y la presencia de otras enfermedades, del tipo de diabetes mellitus, obesidad e hipertensión (fig. 8-13).[168]

Conductos arteriales

La vasculopatía del injerto hace que los injertos de vena safena experimenten una tasa acelerada de fracasos, sobre todo a partir del quinto año. Cada vez se utilizan más conductos arteriales que mejoran la supervivencia del injerto. La arteria mamaria interna es el principal conducto evaluado, pero también se emplean otros como las arterias radial o gastroepiploica (v. capítulo 11).

Quince años después del IDAC, el 88% de los injertos de la arteria mamaria interna izquierda continúan permeables, frente a solo el 32% de los de la vena safena.[169] Los estudios observacionales y semiexperimentales revelan que esta mayor tasa de permeabilidad comporta mejores tasas de supervivencia a largo plazo y un descenso en el riesgo de angina, ingreso hospitalario, IM y reoperación.[170-172] En conjunto, los enfermos operados con injertos de la vena safena muestran solo un riesgo de mortalidad a los 10 años 1,6 veces mayor que los que reciben un injerto de la arteria mamaria interna.[170] Dada la naturaleza crónica de la cardiopatía isquémica, resulta preferible utilizar conductos arteriales, como una de las arterias mamarias internas o ambas, siempre que ello resulte técnicamente factible.

Prevención de los episodios coronarios

Si se mira más allá del alivio sintomático, se comprobará el elevado número de modalidades emprendidas para mejorar el pronóstico de los pacientes con CI (v. fig. 8-10). Algunas de estas intervenciones terapéuticas comportan un beneficio llamativo y otras poseen un efecto no demostrado o neutral (fig. 8-14). Como ocurre con la revascularización coronaria, a veces hay que admitir un pequeño riesgo inicial para que mejoren los síntomas y la calidad de vida del paciente.

REHABILITACIÓN CARDÍACA

La mayoría de los RCT sobre rehabilitación cardíaca se han realizado en pacientes que habían experimentado un IM reciente y revelan unos importantes beneficios sobre la morbilidad y mortalidad.[173] A pesar de que estos efectos resulten más acusados en los primeros 2 años, la prevención secundaria parece mantenerse a lo largo de un decenio.[174] No se ha podido probar de un modo definitivo que las poblaciones de pacientes con angina estable crónica y sin IM obtengan estos beneficios, pero la remisión de estos pacientes a un programa de rehabilitación cardíaca resulta adecuada (v. capítulo 49).

TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE

Pese a que el ácido acetilsalicílico es un inhibidor débil de la agregación plaquetaria, representa un tratamiento sencillo y eficaz de la angina crónica estable. El Antithrombotic Trialists Collaboration efectuó un metaanálisis, donde se apreció un beneficio sobre la morbilidad y mortalidad (reducción del riesgo relativo en un 33%) del tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico de pacientes con angina crónica estable,[147] en particular de los sometidos a revascularización coronaria (fig. 8-15).[147] Ante este descenso probado en el riesgo de muerte e IM, todos los pacientes con angina estable deben recibir tratamiento con ácido acetilsalicílico. Los beneficios de este fármaco son similares con todas las dosis, mientras que los riesgos de sangrado aumentan en función de la dosis administrada. La dosis preferida de ácido acetilsalicílico para la prevención secundaria a largo plazo se sitúa aparentemente entre 75 y 81 mg al día. Si el riesgo de ulceración péptica y hemorragia digestiva supone un problema, está indicado coadministrar un inhibidor de la bomba de protones (IBP).[175]

El efecto antiagregante débil del ácido acetilsalicílico ha llevado a buscar antiagregantes más potentes. En el estudio Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE),[176] el tratamiento prolongado con clopidogrel (75 mg/día) manifestó, como mínimo, la misma eficacia que el ácido acetilsalicílico en la prevención de los accidentes cerebrovasculares isquémicos, IM o mortalidad vascular de los pacientes con enfermedad ateroesclerótica vascular. A pesar de que los beneficios globales del clopidogrel para la prevención secundaria excedieron estadísticamente los del ácido acetilsalicílico, los beneficios relativos fueron discretos (descenso del riesgo relativo del 8,7%; $P = 0,04$); dada la gran heterogeneidad de la población estudiada ($P = 0,04$), es posible que no confiera una ventaja mayor que el ácido acetilsalicílico en los pacientes con CI estable. El clopidogrel se muestra útil, combinado con el ácido acetilsalicílico, en los pacientes con un SCA (v. capítulos 9 y 10) y está indicado como alternativa del ácido acetilsalicílico, sobre todo en los pacientes con sensibilidad a este último. El tratamiento combinado con ácido acetilsalicílico y clopidogrel surte un efecto mínimo a los enfermos con angina estable crónica y se desaconseja para la prevención secundaria a largo plazo. De hecho, en el estudio Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA), sobre 15.603 pacientes no se apreció ninguna ventaja de la biterapia con clopidogrel y ácido acetilsalicílico frente al ácido acetilsalicílico solo.[177] El beneficio de la adición de prasugrel o ticagrelor al ácido acetilsalicílico, para la prevención secundaria a largo plazo, se ignora en este momento.



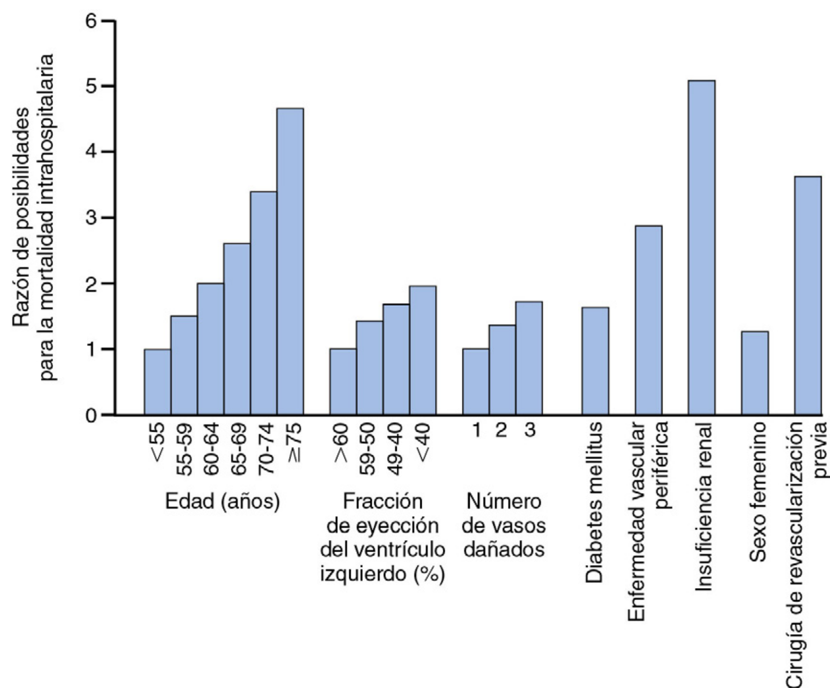


FIGURA 8-13 Razón de posibilidades para la mortalidad intrahospitalaria de determinados grupos de pacientes. Los pacientes con una angina crónica estable representan el 40% de la población examinada. *(Datos tomados de O'Connor GT, Morton JR, Diehl MJ, for the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Differences between men and women in hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery.* Circulation *1993;88:2104.)*

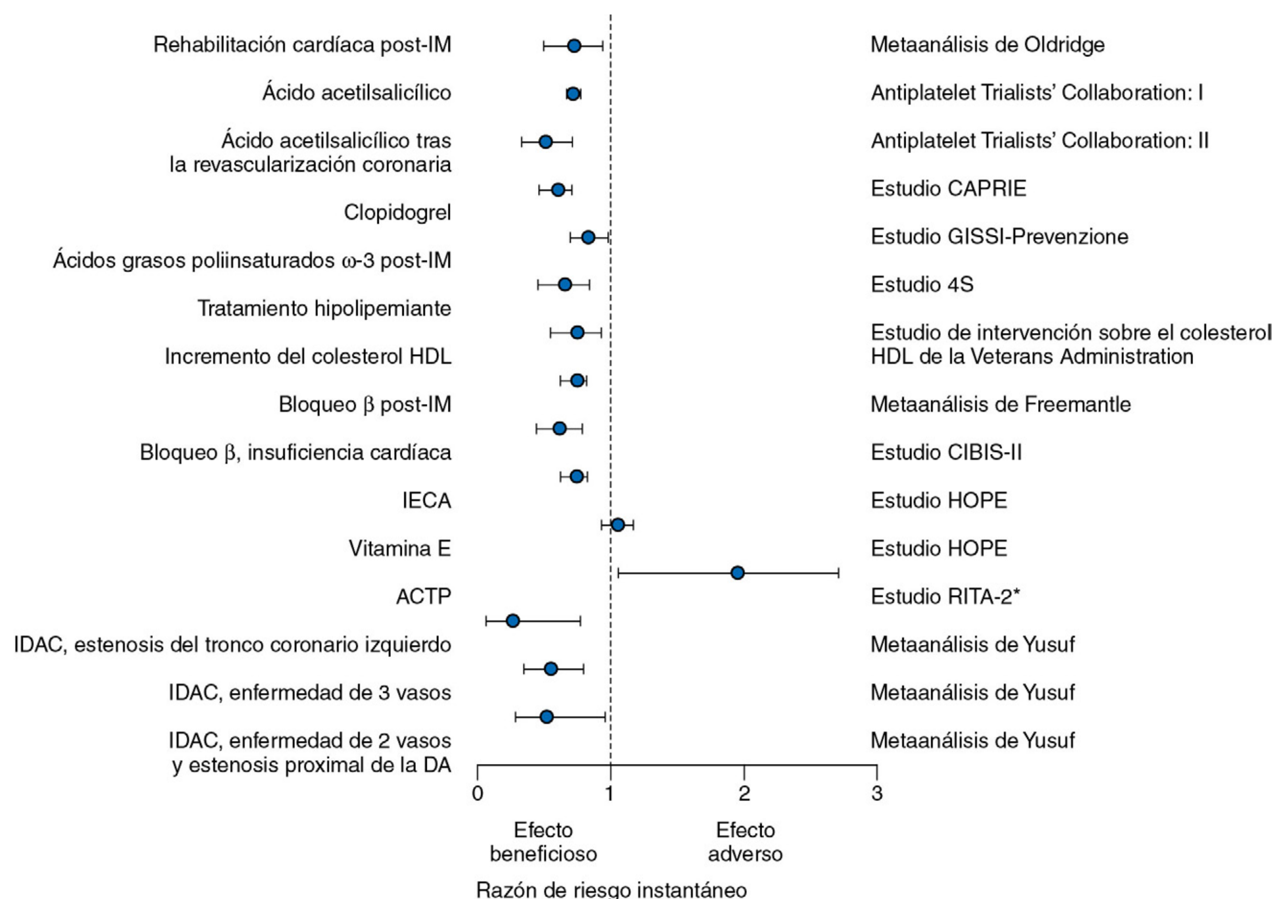


FIGURA 8-14 Beneficios proporcionados en una serie de tratamientos potenciales de prevención secundaria. *En el estudio Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) 2 se reclutó a pacientes con un bajo riesgo cardiovascular. *ACTP,* angioplastia coronaria transluminal percutánea; *DA,* arteria ascendente anterior izquierda; *HDL,* lipoproteínas de alta densidad; *IDAC,* injerto de derivación arterial coronaria; *IECA,* inhibidores de la enzima conversora de angiotensina; *IM,* infarto de miocardio. Véanse los nombres expandidos de los estudios en el texto. *(Tomado de RITA-2 Trial Participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomized Intervention Treatment of Angina [RITA-2] Trial.* Lancet *1997;350:461.)*

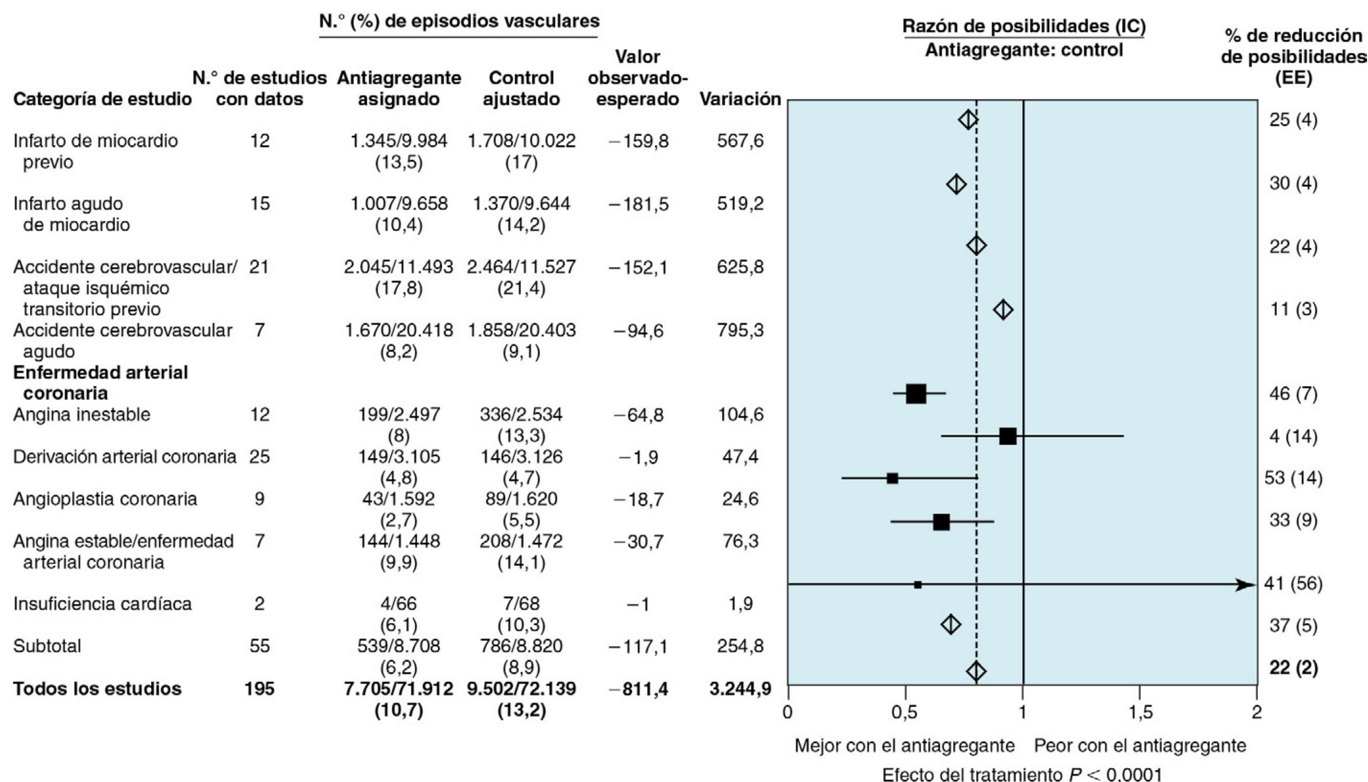


FIGURA 8-15 Beneficios del tratamiento con ácido acetilsalicílico para los pacientes con enfermedad vascular o riesgo de ella. *EE,* error estándar; *IC,* intervalo de confianza. *(Tomado de Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients.* Br Med J *2002;324:71.)*

TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE

Es necesario determinar la concentración sérica de colesterol en todos los pacientes con angina crónica estable para detectar la hipercolesterolemia, que precisa tratamiento con un inhibidor de la hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (estatina), sea cual sea la concentración sérica de colesterol (v. capítulo 24). En diversos RCT de gran tamaño se ha abordado el tratamiento hipolipemiante de los enfermos con CI. El Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)[151] ha sido el único donde las tasas de mortalidad de los pacientes con CI y una concentración sérica de colesterol superior a 210 mg/dl (>5,5 mmol/l) han mejorado (reducción relativa del riesgo del 30%) con el uso de las estatinas. Estos beneficios sobre la mortalidad se alcanzaron con la simvastatina y la pravastatina[178] y el objetivo del tratamiento consiste en disminuir el colesterol total del suero por debajo de 190 mg/dl (<5 mmol/l), por lo menos. En el estudio Cholesterol and Recurrent Events (CARE)[178] se indicó, además, que los pacientes con concentraciones medias de colesterol (colesterol de las lipoproteínas de baja densidad [LDL] de 120 a 150 mg/dl, 3,2 a 3,9 mmol/l) también pueden seguir un tratamiento hipolipemiante, puesto que el descenso relativo del riesgo de futuros episodios cardíacos disminuye de forma análoga, en un 26%. Sin embargo, el riesgo absoluto de un episodio cardíaco posterior es proporcionalmente menor entre los pacientes con concentraciones normales, sobre todo entre aquellos que solo presentan una angina crónica estable. A su vez, la estrategia hipolipemiante más radical ejerce, aparentemente, efectos adicionales considerables para los pacientes con un injerto de derivación de la vena safena,[179] en cuyo caso hay que reducir el colesterol LDL (LDL-C) por debajo de 100 mg/dl (<2,6 mmol/l).

El estudio 4S[180] es el único estudio de mortalidad a gran escala donde se reclutó específicamente a pacientes con angina crónica estable, pero las ventajas del tratamiento hipolipemiante en la angina crónica estable también se expusieron en el estudio Atorvastatin Versus Revascularization Treatment (AVERT).[181] En este último se comprobó que la atorvastatina reducía, entre pacientes con angina estable crónica seguidos durante 18 meses, el número de episodios de isquemia aguda –ingreso hospitalario por angina progresiva o para la revascularización coronaria– en comparación con la ICP (13 frente a 21%, respectivamente). No obstante, esta última comportó una mayor mejoría de los síntomas crónicos de angina que la atorvastatina (54 frente a 41%, respectivamente), y gran parte del efecto advertido probablemente refleja las observaciones del estudio RITA-2,[111] es decir, la ICP mejora los síntomas crónicos a costa de un aumento pequeño, pero significativo, de los episodios de isquemia a corto plazo.

En los estudios iniciales de prevención secundaria se reclutó sobre todo a pacientes con una concentración sérica de colesterol total superior a un determinado umbral, casi siempre en torno a 190 mg/dl. El umbral aparente del efecto observado en el estudio CARE[178] revela que el descenso de las concentraciones de LDL-C en el suero por debajo de 120 mg/dl no aporta mayores ventajas. En el posterior estudio Heart Protection Study[182] se ha establecido de una manera definitiva que todos los pacientes con CI deben recibir una estatina; lo que importa es el riesgo absoluto global más que la concentración de colesterol por sí misma. Los pacientes de alto riesgo mejoran con el descenso del colesterol, al margen de las concentraciones de este último (es decir, los beneficios de las estatinas no están limitados por ningún umbral). Así, en el Heart Protection Study,[182] los pacientes con una concentración de colesterol total inferior a 190 mg/dl presentaron una tasa de episodios del 22,1% a los 5 años que se redujo, con 40 mg de simvastatina al día, hasta el 16,9%. En suma, un paciente con angina crónica estable, diabetes mellitus o enfermedad vascular periférica mejorará con las estatinas, aun cuando su concentración de colesterol total sea de 136 mg/dl. En un metaanálisis[183] de 14 estudios importantes sobre estatinas, con la inclusión de 90.056 sujetos, se han corroborado estos efectos beneficiosos y se señala que la disminución de los episodios es proporcional a la reducción del LDL-C (fig. 8-16).

¿Cuánto hay que bajar la concentración sérica de colesterol de los pacientes con angina crónica estable? En los estudios Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT)[184] y Treating to New Targets (TNT)[185] se examinó si un tratamiento hipolipemiante más intensivo comportaba mejores resultados para pacientes con una CI inestable reciente o crónica estable, respectivamente. En ambos casos, la disminución sistemática de las concentraciones séricas de LDL-C por debajo de las recomendaciones de las guías actuales (hasta una media de 62 a 77 mg/dl) produjo un beneficio uniforme. En el estudio TNT,[185] los 30 pacientes tratados con 80 mg de atorvastatina al día

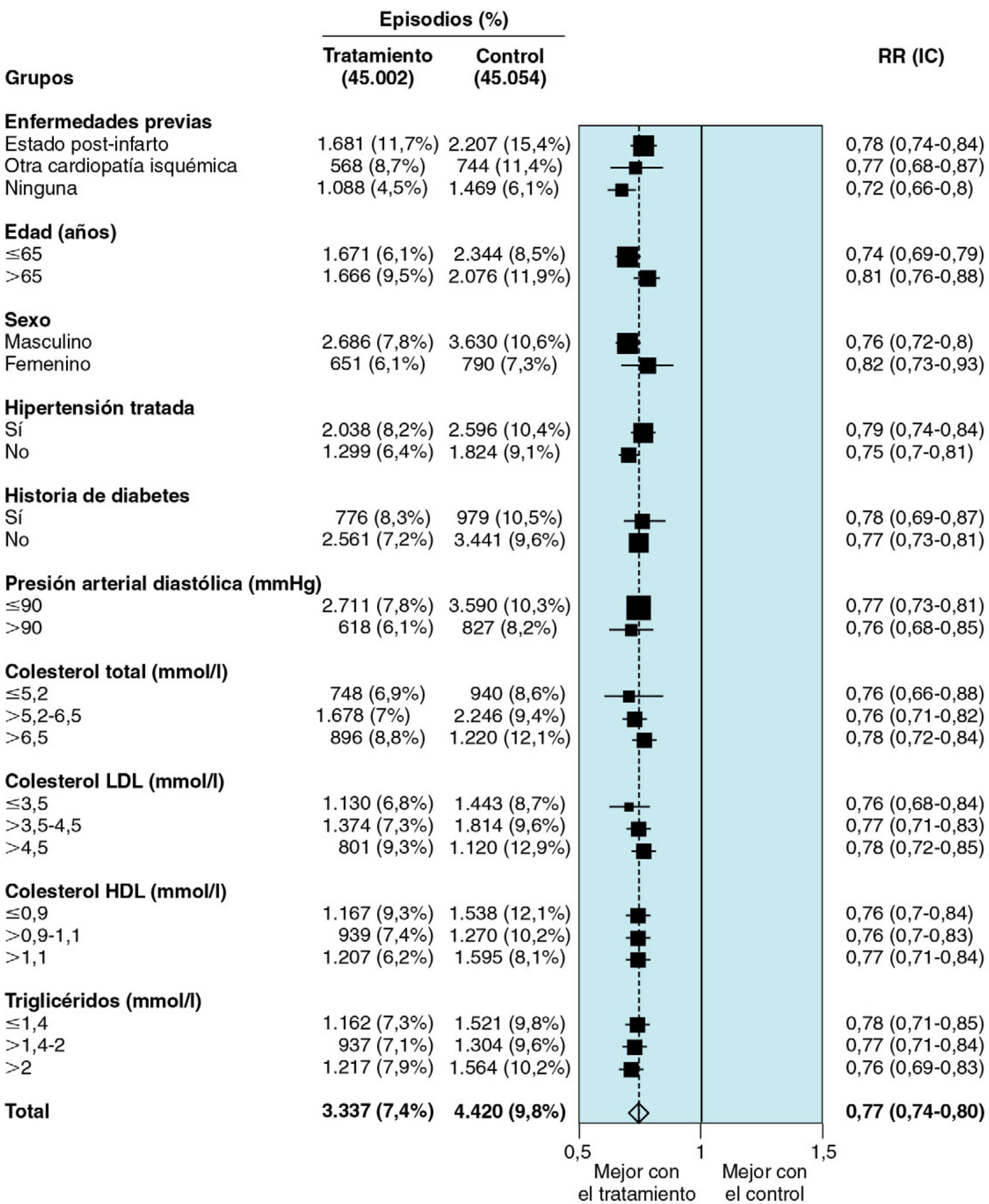


FIGURA 8-16 Los beneficios del tratamiento con estatinas de subgrupos de población de alto riesgo *(recuadro de la izquierda)* son proporcionales al descenso de las concentraciones del colesterol y de las lipoproteínas de alta densidad *(LDL) (recuadro de la derecha)*. Conversión de la concentración de colesterol: 1 mmol/l = 38 mg/dl. *EE*, error estándar; *HDL*, lipoproteínas de alta densidad; *LDL*, lipoproteínas de baja densidad. *(Tomado de Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Baigent C, Keetch A, Kearney PM, and the CTT Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.* Lancet 2005;366:1267.*)*

durante 5 años evitaron un episodio CV mayor, en comparación con los tratados con 10 mg diarios. En el estudio Incremental Decrease in Clinical Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) se comparó la atorvastatina (80 mg al día) con la simvastatina (20 mg) como medida de prevención secundaria de pacientes con un infarto previo de miocardio.[186] El LDL-C logrado resultó de 81 mg/dl, frente a 104 mg/dl en el grupo de la simvastatina. La variable principal combinada de mortalidad coronaria, IM no mortal o parada cardíaca con respuesta a la reanimación tendió a reducirse en el grupo con la dosis alta de atorvastatina (HR: 0,89; IC al 95%: 0,78 a 1,01; $P = 0,07$); los infartos de miocardio no mortales disminuyeron significativamente con la dosis alta de atorvastatina (HR: 0,83; IC al 95%: 0,71 a 0,98; $P = 0,02$) tras una mediana de seguimiento de 4,8 años.

Hay otros grupos terapéuticos –como los fibratos, los quelantes, el ácido nicotínico y la ecetimiba– que también reducen las concentraciones séricas de los lípidos aunque no se ha probado, tan solo inferido, que disminuyan con claridad las tasas de mortalidad en los RCT. Una excepción es el estudio con gemfibrocilo de la VA, donde la elevación de las concentraciones bajas del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) mostró un beneficio significativo para la prevención secundaria.[187] Los enfermos con CI, incluidos aquellos con angina crónica estable, y una concentración normal de LDL-C ($\leq$140 mg/dl) pero disminuida de HDL-C ($\leq$40 mg/dl) mejoraron con el gemfibrocilo (1,2 g/día), que elevó el HDL-C en un 6% y redujo las concentraciones de colesterol total y de los triglicéridos en un 4 y un 31%, respectivamente, sin modificar las del LDL-C. Así pues, los fibratos debieran contemplarse entre los pacientes con una concentración normal de LDL-C, pero reducida de HDL-C.

β-BLOQUEANTES

En ningún RCT se ha probado que los β-bloqueantes mejoren la supervivencia de los pacientes con angina crónica estable. Sin embargo, los estudios posteriores al IM,[83,188] sobre hipertensión y de casos y controles[189] indican que los pacientes mantenidos con β-bloqueantes tienen menos probabilidad de sufrir un episodio vascular y experimentan una tasa menor de mortalidad en el caso de que sufran un IM en otro momento. Por estos motivos, consideramos que los β-bloqueantes deberían considerarse la medicación de primera línea frente a la angina crónica estable. Además, pese a las afirmaciones contrarias, los estudios sobre hipertensión[190] y angina[82,105] señalan que los β-bloqueantes se toleran mejor y tienen menos efectos secundarios que los antagonistas del calcio. Las preocupaciones por la posible asociación entre los β-bloqueantes y un descenso en la perfusión periférica, como consecuencia de una vasoconstricción α-adrenérgica (sin ningún tipo de oposición) y el bloqueo de los receptores vasculares β2,[191] carecen de fundamento, incluso en los casos de enfermedad vascular periférica. Los β-bloqueantes podrían surtir efectos beneficiosos importantes para la prevención secundaria entre los pacientes con enfermedad vascular periférica, a juzgar por la reducción llamativa de las tasas perioperatorias de mortalidad e IM de estos pacientes tras la cirugía vascular mayor.[192]

Muchos pacientes con angina sufren enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como consecuencia del tabaquismo, un factor común de riesgo, y se les niega el tratamiento β-bloqueante ante el temor de que aparezca un broncoespasmo. Sin embargo, un importante volumen de datos observacionales indica que, después de un IM, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva experimentan ventajas similares de supervivencia (reducción del 40% en el riesgo relativo de mortalidad) si reciben β-bloqueantes.[188] Así pues, hay que ensayar el bloqueo β ya que la mayoría de estos pacientes toleran bien el tratamiento. Si existe una inquietud verdadera de un posible broncoespasmo clínicamente significativo y reversible, debe efectuarse una espirometría formal en presencia y en ausencia de un $\beta_2$agonista, como el salbutamol (5 mg en nebulización).

Los pacientes con angina crónica estable y cardiopatía asociada corren especial riesgo y deben recibir β-bloqueantes como medicación preferente. Se ha comprobado en diversos RCT a gran escala que el tratamiento β-bloqueante de mantenimiento aporta grandes beneficios para la morbilidad y mortalidad de los enfermos con insuficiencia cardíaca leve, moderada o grave.[193,194] Es verdad que se requiere un incremento cuidadoso de la dosificación y la observación clínica rigurosa de la posible descompensación cardíaca; sin embargo, las tasas de retirada de los β-bloqueantes a los enfermos con insuficiencia cardíaca son discretas (15%) y equivalentes a las del placebo.[194] Más aún, las tasas de reingreso resultan bajas y los síntomas de insuficiencia cardíaca mejoran con los β-bloqueantes.[194]

INHIBICIÓN DE LA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

Los mayores beneficios para la morbilidad y mortalidad del tratamiento con inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA), a juzgar por los episodios de isquemia, se comprobaron por primera vez en la insuficiencia cardíaca.[195,196] Estas ventajas reflejan, con toda seguridad, la acción antiisquémica de los IECA, en particular ante la evidencia de los estudios Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)[197] y European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Heart Disease (EUROPA).[198] El estudio HOPE[197] fue un RCT de gran tamaño sobre 9.297 pacientes de alto riesgo con enfermedad vascular (55% con angina crónica estable) sin insuficiencia cardíaca confirmada. A lo largo del seguimiento de 4,5 años, el ramipril se asoció a un descenso de la mortalidad por todas las causas, los IM y los accidentes cerebrovasculares.[197] Estas ventajas no dependían, al parecer, del descenso concomitante de la presión arterial y destacaron sobre todo en los casos de diabetes mellitus.[199] Estos hallazgos se confirmaron más adelante en el estudio EUROPA sobre 13.655 pacientes con CI estable.[198] El perindopril (8 mg al día) comportó un descenso del 20% en el riesgo relativo de mortalidad CV, IM o parada cardíaca, y hubo que tratar a 50 pacientes durante 4 años para evitar un episodio. Los datos del estudio Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE)[200] contrastan con los de los estudios HOPE[197] y EUROPA,[198] porque en PEACE no se observó ningún efecto beneficioso del trandolapril para 8.290 pacientes con CI estable. Sin embargo, la tasa de episodios de este estudio fue inesperadamente baja, inferior a la de los grupos tratados en los estudios HOPE y EUROPA.[197,198]

Todos los pacientes con angina crónica estable y una tasa teórica de episodios superior al 15% a los 10 años deberían recibir tratamiento IECA de mantenimiento, debido a los grandes beneficios que surten sobre la prevención secundaria.

REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

En ningún RCT se ha probado que la ICP mejore el pronóstico a largo plazo y la supervivencia de los pacientes con angina crónica estable. De hecho, en varios estudios se señala que la ICP conlleva un pronóstico peor a medio plazo que el tratamiento conservador.[111,181] Sin embargo, en determinados grupos, el IDAC reduce llamativamente las tasas de mortalidad, en comparación con el tratamiento conservador. La comparación de las ventajas pronósticas de la ICP y del IDAC no indican ningún tipo de diferencia significativa entre una y otro,[114,115] aunque tampoco se ha establecido ninguna equivalencia. De hecho, así lo subraya el estudio SYNTAX, donde no se pudo demostrar la no inferioridad de la ICP frente al IDAC.[118] En el contexto de la angina crónica estable, la ICP sigue siendo un tratamiento importante que alivia los síntomas pero comporta un pequeño riesgo inicial.

Cirugía de injerto de derivación arterial coronaria

Si se compara con el tratamiento conservador, la cirugía mejora la supervivencia a largo plazo (10 años) de los pacientes con angina estable. El análisis de subgrupos revela que los pacientes con una estenosis del tronco coronario izquierdo superior al 50% presentan la máxima supervivencia con la operación.[14,165,201] Las ventajas para la supervivencia se dan también entre aquellos con enfermedad de dos o tres vasos, si incluye una estenosis proximal de la DA.[14,165] No obstante, la supervivencia de los pacientes con enfermedad de un vaso o con dos vasos pero sin estenosis proximal de la DA no mejora con el IDAC. Los pacientes con una función anómala del VI o una prueba de esfuerzo muy positiva obtienen con el IDAC un beneficio absoluto mayor sobre la supervivencia que con el tratamiento conservador.

El beneficio de la cirugía arterial coronaria sobre la supervivencia depende de la gravedad de la CI. Cuanto más grave es la enfermedad, mayor es la ventaja de la operación; los beneficios más acusados se dan en la enfermedad del tronco coronario izquierdo, seguida por la enfermedad de tres vasos y por la enfermedad de uno o dos vasos (v. figs. 8-11 y 8-14). La evidencia observacional de la base de datos de la Universidad de Duke respalda la siguiente observación: los pacientes con una enfermedad de dos vasos, si se afecta la zona proximal de la DA, y aquellos con una enfermedad de tres vasos tienen una razón de

riesgo (para la mortalidad) más baja con IDAC que con el tratamiento conservador.[119]

Conviene recordar que en los estudios citados con anterioridad, un número importante de pacientes con enfermedad de tres vasos, aleatorizados inicialmente al tratamiento conservador, pasaron a recibir (por entrecruzamiento) cirugía (41% a los 10 años). Por consiguiente, en estos estudios no se realizó una comparación exclusiva entre la cirugía y el tratamiento conservador, sino más bien entre el tratamiento quirúrgico inicial y el tratamiento conservador inicial. Este factor diluye los efectos beneficiosos del IDAC, ya que un elevado porcentaje de los pacientes, asignados inicialmente al tratamiento conservador, pudieron beneficiarse de la operación estimada. En el metaanálisis de Yusuf et al.,[165] solo el 9,9% de los enfermos recibieron un injerto de la arteria mamaria interna y solo el 25% de los operados tomaron antiagregantes plaquetarios. En estos RCT se pudo estimar el beneficio del IDAC y no se tomaron en cuenta los avances en las técnicas quirúrgicas (v. fig. 8-11).[202]

Futuros tratamientos potenciales

Inhibidores de la proteína transferidora de ésteres de colesterol

Junto con el ácido acetilsalicílico, el tratamiento hipolipemiante ha supuesto un gran avance en la prevención de la CI. Sin embargo, los episodios CV incidentales y recurrentes siguen constituyendo un grave problema y, pese a las afirmaciones contrarias, la ateroesclerosis coronaria continúa progresando incluso con los regímenes hipolipemiantes más intensivos. Se ha efectuado un examen reciente de la repercusión que tiene la elevación de la concentración plasmática de las partículas HDL cardioprotectoras. Esta medida se logra inhibiendo las proteínas que transfieren ésteres de colesterol (CETP); varios preparados aumentan de un 30 a un 60% las concentraciones plasmáticas de HDL-C. En el primer RCT importante con un inhibidor CETP, el estudio Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE), el torcetrapib incrementó las concentraciones plasmáticas de HDL-C en un 72% y redujo las de LDL-C en un 25% en 15.067 sujetos de riesgo; sin embargo, su uso comportó un incremento sustancial e inesperado de episodios CV, que obligó a la clausura prematura del estudio y a la retirada del programa de desarrollo de torcetrapib.[203] Se ha propuesto que este efecto podría obedecer a una acción no deseada sobre la presión arterial más que al fracaso de la estrategia terapéutica con inhibición de CETP. De hecho, en los primeros estudios de seguridad con otros inhibidores CETP, como anacetrapib, no se han advertido los efectos hipertensivos descritos con torcetrapib.[204] En estos momentos se llevan a cabo RCT importantes con al menos dos inhibidores CETP, anacetrapib y dalcetrapib, que indicarán si esta modalidad terapéutica puede reducir más, en verdad, los episodios CV.

Nuevos tratamientos antiagregantes

Pese a los enormes avances en los tratamientos antiagregantes, los episodios CV siguen recidivando, en número elevado, después del SCA. Es más, los beneficios incrementales del descenso de los episodios aterotrombóticos se obtienen, casi siempre, a expensas de efectos secundarios hemorrágicos. La trombina es el factor activador plaquetario más potente que se conoce y posee interacciones importantes con el endotelio y el músculo liso vascular, fomentando efectos proinflamatorios y proaterógenos. A diferencia de su actividad dentro de la cascada de la coagulación, la trombina media estos efectos a través del receptor activado por proteasas (PAR) 1. Recientemente, se ha suscitado el interés por el uso de antagonistas de PAR-1 porque podrían ejercer efectos antitrombóticos importantes sin las complicaciones hemorrágicas asociadas, lo que constituiría un hito capital en el tratamiento de las enfermedades CV. Hace poco se ha publicado el primer RCT a gran escala de inhibición de PAR-1, donde se vigiló durante 3 años a 26.449 pacientes con enfermedad CV estable.[205] En este estudio, el antagonista de PAR-1 vorapaxar redujo significativamente el riesgo de mortalidad CV, IM o accidente cerebrovascular en un 13% pero también aumentó el riesgo de sangrado mayor en un 66% y duplicó la tasa de hemorragia intracraneal. Los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular corren un riesgo particularmente alto de hemorragia intracraneal; el tratamiento de este subgrupo se suspendió de forma prematura. Así pues, la posibilidad de administrar vorapaxar en el futuro exigirá una cuidadosa selección de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davies M. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361.
2. Gandhi MM, Lampe F, Wood DA. Incidence of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1992;13:181.
3. Balarajan R. Ethnic differences in mortality from ischaemic heart disease in England and Wales. *Br Med J* 1991;302:500.
4. Sytkowski P, Kannel W, D'Agostino R. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990;322:1635.
5. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al; Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System Investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849.
6. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269.
7. Lampe FC, Whincup PH, Wannamethee SG, et al. The natural history of prevalent ischaemic heart disease in middle-aged men. *Eur Heart J* 2000;21:1052-1062.
8. Califf RM, Mark DB, Harrell FE, et al. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:20.
9. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham Study: prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972;29:154.
10. Clayton TC, Lubsen J, Pocock SJ, et al. Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients. *Br Med J* 2005;331:869.
11. Norell M, Lythall D, Coghlan G, et al. Limited value of the resting electrocardiogram in assessing patients with recent onset chest pain: lessons from a chest pain clinic. *Br Heart J* 1992;67:53.
12. Miranda CP, Lehmann KG, Froelicher VF. Correlation between resting segment depression, exercise testing, coronary angiography and long-term prognosis. *Am Heart J* 1991;122:1617.
13. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N Engl J Med* 1984;311:1333.
14. The European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982;2:1173.
15. Fletcher GF, Baladay G, Froelicher VF, et al. Exercise standards: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1995;91:580.
16. Mark DB, Shaw L, Harrell FE, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991;325:849.
17. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al. Value of exercise testing in determining the risk classification and the response to coronary artery bypass grafting in three-vessel coronary artery disease: a report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Am J Cardiol* 1987;60:262.
18. Myers WO, Schaff HV, Gersh BJ, et al. Improved survival of surgically treated patients with triple vessel coronary artery disease and severe angina pectoris: a report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:487.
19. O'Keefe JH, Barnhart CSS, Bateman TM. Comparison of stress echocardiography and myocardial perfusion scintigraphy for diagnosing coronary artery disease and assessing its severity. *Am J Cardiol* 1995;75:1D.
20. Krivocavitch J, Child JS, Gerber RS, et al. Prognostic usefulness of positive or negative stress echocardiography for predicting cardiac events in ensuing 12 months. *Am J Cardiol* 1993;71:641.
21. Wolff SD, Schwitter J, Coulden R, et al. Myocardial first-pass perfusion magnetic resonance imaging: a multicenter dose-ranging study. *Circulation* 2004;110:732-737.
22. Schwitter J, Wacker CM, van Rossum AC, et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J* 2008;29:480-489.
23. Plein S, Radjenovic A, Ridgway JP, et al. Coronary artery disease: myocardial perfusion MR imaging with sensitivity encoding versus conventional angiography. *Radiology* 2010;235:423-430.
24. Klem I, Heitner JF, Shah DJ, et al. Improved detection of coronary artery disease by stress perfusion cardiovascular magnetic resonance with the use of delayed enhancement infarction imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1630-1638.
25. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation* 2007;115:1769-1776.
26. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2614-2662.
27. Morise AP, Detrano R, Bobbio M, et al. Development and derivation of a logistic regression derived algorithm for estimating the incremental probability of coronary artery disease before and after exercise testing. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1187.
28. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging: a diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991;83:363.
29. Ladenheim ML, Pollock BH, Rosanski A, et al. Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:464.
30. Travin MI, Boucher CA, Newell JB, et al. Variables associated with a poor prognosis in patients with an ischemic thallium-201 exercise test. *Am Heart J* 1993;125:335.
31. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004;164:1285.
32. Raggi P, Cooil B, Shaw LJ, et al. Progression of coronary calcium on serial electron beam tomographic scanning is greater in patients with future myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:827.
33. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Wolski K, et al. Coronary artery calcification and changes in atheroma burden in response to established medical therapies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:263-270.
34. Houslay E, Cowell SJ, Northridge DB, et al. Progression of coronary calcification despite intensive lipid-lowering therapy: a randomized controlled trial. *Heart* 2006;92:1207-1212.
35. Rubinshtein R, Gaspar T, Halon DA, et al. Prevalence and extent of obstructive coronary artery disease in patients with zero or low calcium score undergoing 64-slice cardiac multidetector computed tomography for evaluation of a chest pain syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99:472-475.
36. Kopp AF, Schroeder S, Kuettner A, et al. Non-invasive coronary angiography with high resolution multidetector-row computed tomography: results in 102 patients. *Eur Heart J* 2002;23:1714-1725.

37. Leber AW, Becker A, Knez A, et al. Accuracy of 64-slice computed tomography to classify and quantify plaque volumes in the proximal coronary system: a comparative study using intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:672-677.
38. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a writing group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:531-536.
39. Achenbach S. Computed tomography coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1919-1928.
40. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:260.
41. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213-224.
42. Califf RM, Phillips HR, Hindman MC, et al. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1055.
43. Proudfit WJ, Bruschke AV, MacMillan JP, et al. Fifteen year survival study of patients with obstructive coronary artery disease. *Circulation* 1983;68:986.
44. Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, et al. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *Br Med J* 2001;323:75.
45. Håheim LL, Holme I, Hjermann I, et al. The predictability of risk factors with respect to incidence and mortality of myocardial infarction and total mortality: a 12-year follow-up of the Oslo Study. *Norway. J Intern Med* 1993;234:17.
46. Jorenby DE. Smoking cessation strategies for the 21st century. *Circulation* 2001;104:e51-e52.
47. Kottke TE, Battista RN, DeFriese GH, et al. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice: a meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988;259:2883.
48. Silagy C, Mant D, Fowler G, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). *Cochrane Library, Issue 2*. Oxford, UK, 1997, Update Software.
49. Miller N, Frieden TR, Liu SY, et al. Effectiveness of a large-scale distribution programme of free nicotine patches: a prospective evaluation. *Lancet* 2005;365:1849.
50. Hughes J, Stead L, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD000031.
51. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD006103.
52. Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD003999.
53. Tang JL, Armitage JM, Lancaster T, et al. Systematic review of dietary intervention trials to lower blood total cholesterol in free-living subjects. *Br Med J* 1998;316:1213.
54. Acquilani R, Tramarin R, Pedretti RFE, et al. Despite good compliance, very low fat diet alone does not achieve recommended cholesterol goals in outpatients with coronary heart disease. *Eur Heart J* 1999;20:1020.
55. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linoleic acid–rich diet in the secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454.
56. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial. *Lancet* 1994;343:1454.
57. The GISSI-Prevenzione Trial. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione Trial. *Lancet* 1999;354:447.
58. Knekt P, Reunanen A, Jarvinen R, et al. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol* 1994;139:1180.
59. Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, et al. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in post-menopausal women. *N Engl J Med* 1996;334:1156.
60. Singh RB, Rastogi SS, Verma R, et al. Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up. *Br Med J* 1992;304:1015.
61. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1993;328:1444.
62. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993;328:1450.
63. The Alpha-Tocopherol, β-Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and β carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1029.
64. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:154.
65. Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, et al. Moderate alcohol intake increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1829.
66. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097.
67. Topol EJ, Bousser MG, Fox KA, et al; the CRESCENDO Investigators. Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:517-523.
68. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854.
69. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977.
70. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *Br Med J* 1997;314:1512.
71. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, et al. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;99:2626.
72. The University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes: diabetes 1976, regression analysis. *Br Med J* 1999;318:1730.
73. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837.
74. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
75. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
76. Thompson DR, Bowman GS, Kitson AL, et al. Cardiac rehabilitation in the United Kingdom: guidelines and audit standards. *Heart* 1996;75:89.
77. Dugmore LD, Tipson RJ, Phillips MH, et al. Changes in cardiorespiratory fitness, psychological well being, quality of life, and vocational status following a 12 month cardiac exercise rehabilitation program. *Heart* 1999;81:359.
78. Todd IC, Ballantyne D. Effect of exercise training on the total ischaemic burden as assessed by 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring. *Br Heart J* 1992;68:560.
79. Chua TP, Lipkin DP. Cardiac rehabilitation should be available to all who would benefit. *Br Med J* 1993;306:731.
80. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004;109:1371.
81. Stone PH, Gibson RS, Glasser SP, et al. Comparison of propranolol, diltiazem and nifedipine in the treatment of ambulatory ischemia in patients with stable angina. *Circulation* 1990;82:1962.
82. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET): effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 1996;7:104.
83. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. beta-Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med J* 1999;318:1730.
84. Psaty BM, Koepsell TD, Wagner EH, et al. The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of beta-blockers. *JAMA* 1990;263:1653.
85. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990;66:779.
86. Rodrigues EA, Kohli RS, Hains ADB, et al. Comparison of nicardipine and verapamil in the management of chronic stable angina. *Int J Cardiol* 1988;18:357.
87. Friedensohn A, Meshulam R, Schlesinger Z. Randomised double-blind comparison of the effects of isosorbide dinitrate retard, verapamil sustained-release, and their combination on myocardial ischaemic episodes. *Cardiology* 1991;79(Suppl 2):31.
88. Steffensen R, Grande P, Pedersen F, et al. Effects of atenolol and diltiazem on exercise tolerance and ambulatory ischaemia. *Int J Cardiol* 1993;40:143.
89. van der Does R, Eberhardt R, Derr I, et al. Treatment of chronic stable angina with carvedilol in comparison with nifedipine slow release. *Eur Heart J* 1991;12:60.
90. Elkayam U, Amin J, Mehra A, et al. A prospective, randomised, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. *Circulation* 1990;82:1954.
91. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on mortality and morbidity in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1107.
92. Chrysant SG, Glasser SP, Bittar N, et al. Efficacy and safety of extended release isosorbide mononitrate for stable effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;72:1249.
93. Parker JO, Farrell B, Lahey KA, et al. Effect of intervals between doses on the development of tolerance to isosorbide dinitrate. *N Engl J Med* 1987;316:1440.
94. DeMots H, Glasser SP. Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in the treatment of chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:786.
95. Levy WS, Katz RJ, Wasserman AG. Methionine restores the venodilative response to nitroglycerin after the development of tolerance. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:474.
96. Bauer JA, Fung HL. Differential hemodynamic effects and tolerance properties of nitroglycerin and an S-nitrosothiol in experimental heart failure. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;256:249.
97. Langford EJ, Brown AS, Wainwright RJ, et al. Inhibition of platelet activity by S-nitrosoglutathione during coronary angioplasty. *Lancet* 1994;344:1458.
98. Matsubara T, Minatoguchi S, Matsuo H, et al. Three minute, but not one minute, ischemia and nicorandil have a preconditioning effect in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:345.
99. Patel DJ, Purcell HJ, Fox KM. Cardioprotection by opening of the K(ATP) channel in unstable angina. *Eur Heart J* 1999;20:51.
100. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al; INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529-2536.
101. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, et al; for the ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving β-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540-548.
102. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al; Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:309-316.
103. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, et al; for the ERICA Investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:566-575.
104. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST–elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297:1775-1783.
105. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al. Meta-analysis of trails comparing β-blockers, calcium antagonists and nitrates for stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999;281:1927.
106. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med* 1992;326:10.
107. The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty–controlled trial to assess safety of coronary stenting with the use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87.
108. Ellis SG, Weintraub W, Holmes D, et al. Relation of operator volume and experience to procedural outcome of percutaneous coronary revascularization at hospitals with high interventional volumes. *Circulation* 1997;95:2479.

109. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation* 1990;82:1193.
110. Strauss WE, Fortin T, Hartigan P, et al. A comparison of quality of life scores in patients with angina pectoris after angioplasty compared with after medical therapy: outcomes of a randomized clinical trial. Veterans Affairs Study of Angioplasty Compared to Medical Therapy Investigators. *Circulation* 1995;92:1710.
111. The RITA-2 Trial Participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997;350:461.
112. Pocock SJ, Henderson RA, Clayton T, et al. Quality of life after coronary angioplasty or continued medical treatment for angina: three-year follow-up in the RITA-2 trial. Randomized Intervention Treatment of Angina. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:907.
113. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. COURAGE Trial Research Group. *N Engl J Med* 2007;356:1503-1516.
114. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, et al. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995;346:1184.
115. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335:217.
116. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344:1117.
117. The Stent or Surgery Trial Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:965.
118. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al; for the SYNTAX investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-972.
119. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease: initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation* 1994;89:2015.
120. Jones RH, Kesler K, Phillips HR, et al. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1013.
121. The RITA Trial Participants. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993;341:573.
122. Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 1993;22:2033.
123. Weintraub WS, Jones EL, Craver JM, et al. Frequency of repeat coronary bypass or coronary angioplasty after coronary artery bypass surgery using saphenous vein grafts. *Am J Cardiol* 1994;73:103.
124. Stephan WJ, O'Keefe JH, Piehler JM, et al. Coronary angioplasty versus repeat coronary bypass grafting for patients with previous bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1140.
125. Weintraub WS, Jones EL, Morris DC, et al. Outcome of reoperative coronary bypass surgery versus coronary angioplasty after previous bypass surgery. *Circulation* 1997;95:868.
126. Altmann DB, Racz M, Battleman DS, et al. Reduction in angioplasty complications after the introduction of coronary stents: results from a consecutive series of 2242 patients. *Am Heart J* 1996;132:503.
127. Rankin JM, Spinelli JJ, Carere RG, et al. Improved clinical outcome after widespread use of coronary artery stenting in Canada. *N Engl J Med* 1999;341:1957.
128. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701.
129. Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, et al. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1992;85:916.
130. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496.
131. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489.
132. Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P, et al. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one-year clinical follow-up of Benestent trial. Benestent Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:255.
133. Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, et al. Stenting In Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomised controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1444.
134. Rubartelli P, Niccoli L, Verna E, et al. Stent implantation versus balloon angioplasty in chronic coronary occlusion: results for the GISSOC trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:90.
135. Hoher M, Wohrle J, Grebe OC, et al. A randomized trial of elective stenting after balloon recanalization of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:722.
136. Savage MP, Douglas JS, Fischman DL, et al. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. Saphenous Vein De Novo Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:740.
137. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, et al. A comparison of coronary-artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 1997;336:817.
138. Colombo A, Ferraro M, Itoh A, et al. Results of coronary stenting for restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:830.
139. Erbel R, Haude M, Hopp HW, et al. Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1672.
140. Knight CJ, Curzen NP, Groves PH, et al. Stenting implantation reduces restenosis in patients with suboptimal results following coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1999;20:1783.
141. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease. *Lancet* 1998;352:673.
142. Rodriguez A, Ayala F, Bernardi V, et al. Optimal coronary balloon angioplasty with provisional stenting versus primary stent (OCBAS): immediate and long-term follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1351.
143. Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y, et al. Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:561.
144. Betriu A, Masotti M, Serra A, et al. Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START): a four year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1498.
145. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315.
146. Silber S, Windecker S, Vranckx P, et al; for the RESOLUTE All Comers investigators. Unrestricted randomised use of two new generation drug-eluting coronary stents: 2-year patient-related versus stent-related outcomes from the RESOLUTE All Comers trial. *Lancet* 2011;377:1241-1247.
147. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002;324:71.
148. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084.
149. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1665.
150. Berger PB, Bell MR, Rihal CS, et al. Clopidogrel versus ticlopidine after intracoronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1891.
151. Brookes CIO, Sigwart U. Taming platelets in coronary stenting: ticlopidine out, clopidogrel in? *Heart* 1999;82:651.
152. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
153. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
154. Kong DF, Califf RM, Miller DP, et al. Clinical outcomes of therapeutic agents that block the glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease. *Circulation* 1998;98:2829.
155. Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment Study Investigators. *N Engl J Med* 2004;350:232.
156. Jollis JG, Peterson ED, DeLong ER, et al. The relation between the volume of coronary angioplasty procedures at hospitals treating Medicare beneficiaries and short-term mortality. *N Engl J Med* 1994;331:1625.
157. British Cardiovascular Intervention Society audit 2009. Disponible en: www.bcis.org.uk/resources/BCIS_Audit_2009_data_version_08-10-2010_for_web.pdf.
158. Gruentzig AR, King SB, Schlumpf M, Siegenthaler W. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the early Zurich experience. *N Engl J Med* 1987;316:1127.
159. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, et al. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:616.
160. Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, et al. Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. The EPIC Investigators. *Lancet* 1994;343:881.
161. Serruys PW, Emannuelsson H, van der Giessen W, et al. Heparin-coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries: early outcome of the Benestent-II Pilot Study. *Circulation* 1996;93:412.
162. The Coronary Artery Surgery Study (CASS). A randomized trial of coronary artery bypass surgery: quality of life in patients randomly assigned to treatment groups. *Circulation* 1983;68:951.
163. The Veterans Affairs Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eighteen-year follow-up in the Veterans Affairs Cooperative Study of Coronary Artery Bypass Surgery for stable angina. *Circulation* 1992;86:121.
164. The European Coronary Surgery Study Group. Prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris: second interim report by the European Coronary Surgery Study Group. *Lancet* 1980;ii:491.
165. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563.
166. Sjoland H, Wiklund I, Caidahl K, et al. Improvement in quality of life and exercise capacity after coronary bypass surgery. *Arch Intern Med* 1996;156:265.
167. Caine N, Harrison SCW, Sharples LD, et al. Prospective study of quality of life before and after coronary artery bypass grafting. *Br Med J* 1991;302:511.
168. O'Connor GT, Morton JR, Diehl MJ, et al. Differences between men and women in hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation* 1993;88:2104.
169. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. *Ann Thorac Surg* 2004;77:93.
170. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986;314:1.
171. Zacharias A, Habib RH, Schwann TA, et al. Improved survival with radial artery versus vein conduits in coronary bypass surgery with left internal thoracic artery to left anterior descending artery grafting. *Circulation* 2004;109:1489.
172. Boylan MJ, Lytle BW, Loop FD, et al. Surgical treatment of isolated left anterior descending coronary stenosis: comparison of left internal mammary artery and venous autograft at 18 to 20 years of follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:657.
173. Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996;156:745.
174. Hedbäck B, Perk J, Wodlin P. Long-term reduction of cardiac mortality after myocardial infarction: 10-year results of a comprehensive rehabilitation programme. *Eur Heart J* 1993;14:831.
175. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. *Br Med J* 2005;330:568.
176. The CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996;348:1329.
177. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. CHARISMA Investigators. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
178. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001.
179. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997;336:153.

180. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383.
181. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:70.
182. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7.
183. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267.
184. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495.
185. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425.
186. Pederson TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs. usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study. A randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437.
187. Bloomfield Rubins H, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410.
188. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high risk and low risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:489.
189. Nidorf SM, Thompson PL, Jamrozik KD, Hobbs MST. Reduced risk of death at 28 days in patients taking beta-blocker before admission to hospital with myocardial infarction. *Br Med J* 1990;300:71.
190. Philipp T, Anlauf M, Distler A, et al. Randomised, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HANE study. HANE Trial Research Group. *Br Med J* 1997;315:154.
191. Mimran A, Ducailar G. Systemic and regional haemodynamic profile of diuretics and alpha- and beta-blockers. *Drugs* 1988;35(Suppl 6):60.
192. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography (DECREASE) Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1789.
193. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349.
194. The CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9.
195. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429.
196. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293.
197. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145.
198. Fox KM, European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782.
199. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253.
200. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058.
201. Cox J, Naylor CD. The Canadian Cardiovascular Society grading scale for angina pectoris: Is it time for refinements? *Ann Intern Med* 1992;117:677.
202. Califf RM, Harrell FE, Lee KL, et al. The evolution of medical and surgical therapy for coronary artery disease: a 15-year perspective. *JAMA* 1989;261:2077.
203. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. ILLUMINATE Investigators. *N Engl J Med* 2007;357:2109-2122.
204. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. Determining the Efficacy and Tolerability Investigators. *N Engl J Med* 2010;363:2406-2415.
205. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al, for the TRA 2P–TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012;366:1404-1413.

CAPÍTULO 9

Síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

Stephen D. Wiviott y Robert P. Giugliano

En este capítulo hemos adaptado, a partir de las guías basadas en la evidencia, los esquemas clasificatorios normalizados que se usan para graduar el grado de recomendación y el peso de la evidencia, y proporcionamos información actualizada sobre la literatura médica del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCA-SEST).[1,2] Uno de los temas recurrentes es la necesidad de proceder a la evaluación integral del riesgo para adaptar el tratamiento a la probabilidad de resultados adversos. Se han tomado medidas para incorporar las características fisiológicas, de laboratorio y demográficas de los pacientes en los índices de riesgo, como el índice de riesgo de trombólisis en infarto de miocardio (TIMI) en la angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST). Los demás índices derivados de los estudios clínicos[3,4] y de los registros[5-7] se crearon para examinar el riesgo de los pacientes con SCA-SEST y ayudar a reconocer a los que mejor responden al tratamiento intensivo. Del análisis comparativo de tres índices de riesgo –TIMI, Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) y Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) (tabla 9-1)– se concluyó que los tres poseen una buena capacidad predictiva de la mortalidad y del infarto de miocardio.[8] El índice de riesgo TIMI en la AI/IMSEST ha permitido predecir la gravedad angiográfica y la extensión de la enfermedad arterial coronaria (EAC),[9] incluida la predicción de una mayor carga de trombo intracoronario y de las alteraciones del flujo.[10] Los pacientes con índices de riesgo TIMI más altos obtienen el máximo beneficio de las estrategias antitrombóticas radicales[11,12] y de la estrategia invasiva temprana de angiografía más intervención coronaria.[13]

Medicación antiisquémica

El tratamiento de la AI/IMSEST debe dirigirse al doble objetivo de aliviar los síntomas de la isquemia miocárdica y evitar las secuelas graves a corto y largo plazo, como son el infarto recidivante de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y la muerte. Las medidas terapéuticas deben enfocarse intensivamente para lograr ambos objetivos; a veces, para combatir el SCA-SEST se precisa una modalidad multimodal y constantemente actualizada. Así, por ejemplo, una medicación, como la nitroglicerina, que podría administrarse en el primer encuentro a un paciente aquejado de dolor torácico isquémico para proporcionarle un alivio sintomático, sería sustituida luego por un fármaco, como un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina (IECA), que, en principio, modifica el riesgo a largo plazo. Si el tratamiento farmacológico intensivo inicial no alivia los síntomas de isquemia, deben considerarse el cateterismo cardíaco y la revascularización temprana o el alivio de la isquemia mediante tratamientos mecánicos como la contrapulsación con un balón intraaórtico. El alivio de los síntomas de la mayoría de los pacientes con un SCA-SEST se logra con medidas farmacológicas.

La isquemia miocárdica es la consecuencia del desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno del miocardio. En la mayoría de las AP/IMSEST, la causa principal de este desequilibrio es un descenso brusco del flujo sanguíneo motivado por una trombosis coronaria no oclusiva.[14] Por esta razón, los pilares del tratamiento abarcan los antitrombóticos y antiagregantes así como la revascularización coronaria.[15] La revascularización no siempre se puede aplicar de manera inmediata o resulta factible o se considera segura o indicada, de manera que el control farmacológico de la demanda miocárdica de oxígeno (MVO_2) –y, en menor medida, del aporte– puede aliviar los síntomas. Los principales componentes de la MVO_2 son la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y la tensión parietal.[16] El control y la reducción de estos factores ayudarán a mejorar el equilibrio y a aliviar la angina. Los principales grupos antianginosos son los nitratos, los antagonistas de los receptores β-adrenérgicos (β-bloqueantes) y los antagonistas del calcio. El sulfato de morfina surte efectos mixtos que reducen la demanda de oxígeno y la angina.

Nitratos

El uso de nitratos en el SCA-SEST se basa en principios fisiológicos y en el consenso de los expertos.[15] La nitroglicerina debe aplicarse para el alivio rápido de la isquemia y de los síntomas relacionados, como angina e ICC (fig. 9-1). En pacientes idóneos, la nitroglicerina debe administrarse en principio por vía sublingual: 0,4 mg (comprimidos o espray) y en intervalos de 5 min, hasta completar tres dosis. El tratamiento intravenoso (i.v.) se puede aplicar a pacientes con síntomas refractarios y sin hipotensión a pesar de administrar dosis adecuadas de un β-bloqueante.[15] La dosis i.v. inicial de nitroglicerina es de 5 a 10 μg/min en infusión continua y se puede incrementar en intervalos de 3 a 5 min hasta alcanzar 20 μg/min. Si se tolera esta dosis sin hipotensión, pero persisten los síntomas anginosos, los incrementos graduales posteriores, a razón de 20 μg/min, se suelen tolerar bien. El ajuste terminará en cuanto se obtenga el alivio de los síntomas, aparezca hipotensión o se alcance una dosis máxima aproximada de 200 a 300 μg/min. La tolerancia de los efectos antiisquémicos de los nitratos puede surgir en las primeras 12 a 24 h

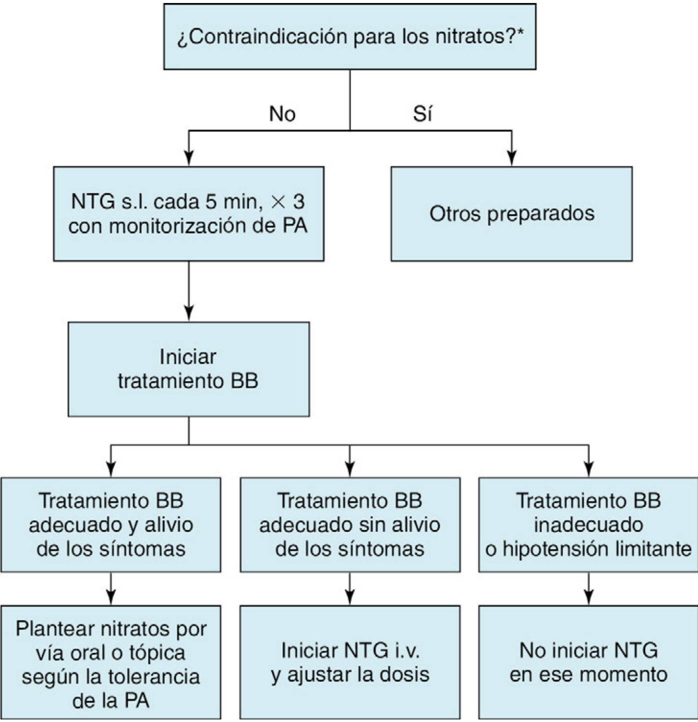


FIGURA 9-1 Esquema para el uso temprano de los nitratos en el síndrome coronario agudo. *Uso de inhibidores de la fosfodiesterasa-5 en las primeras 24 h, estenosis aórtica grave, hipotensión, miocardiopatía hipertrófica, infarto del ventrículo derecho con hipotensión, embolia pulmonar con repercusión hemodinámica. *BB,* β-bloqueante; *i.v.,* intravenosa; *NTG,* nitroglicerina; *PA,* presión arterial; *s.l.,* sublingual.

TABLA 9-1 Índices integrados de riesgo clínico para la angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

ÍNDICE	CARACTERÍSTICAS	COMENTARIOS
TIMI	Edad ≥ 65 años o mayor, ≥3 factores de riesgo cardíaco, uso de ácido acetilsalicílico en los últimos 7 días, enfermedad arterial coronaria conocida (estenosis previa ≥ 50%), angina recidivante en las últimas 24 h, desviación del segmento ST, marcadores elevados de necrosis	Suma del número de características (1 punto por cada una)
PURSUIT	Edad por decenios, sexo, peor categoría CCS de las últimas 6 semanas, signos de insuficiencia cardíaca, descenso del segmento ST	Índice ponderado basado en un total de puntos diferente (intervalo: 0-14) para cada rasgo
GRACE	Edad, frecuencia cardíaca, PA sistólica, o creatinina, categoría Killip, parada cardíaca, marcadores elevados, desviación del segmento ST	Índice ponderado basado en un total de puntos diferente (intervalo: 0-91) para cada rasgo

Categoría CCS, categoría de la angina de la Canadian Cardiovascular Society; *GRACE,* Global Registry of Acute Coronary Events; *PA,* presión arterial; *PURSUIT,* Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy; *TIMI,* Thrombolysis in Myocardial Infarction.

y mejora estableciendo intervalos libres de nitratos. Si los síntomas impiden la aplicación de intervalos sin nitratos, el aumento de la dosis puede resultar eficaz. A pesar de la tolerancia, la retirada brusca de los nitratos puede motivar una isquemia recidivante,[17] de modo que las dosis altas de nitratos por vía i.v. se deben reducir de manera gradual.

Los efectos farmacológicos de los nitratos, sobre todo la dilatación venosa y la disminución de la precarga ventricular, resultan perjudiciales para los pacientes, cuyo gasto cardíaco depende sobremanera de la precarga ventricular, pues en estos casos aparece una hipotensión intensa. En general, hay que evitar los nitratos o administrarlos con mucha cautela a los enfermos con un infarto del ventrículo derecho, estenosis aórtica grave, miocardiopatía hipertrófica o embolia pulmonar. Los nitratos están contraindicados si el paciente ha tomado inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5) –sildenafilo, tadalafilo o vardenafilo– en las 24 a 48 h previas,[15] ya que los efectos de los nitratos se exageran y prolongan con la inhibición de la descomposición del monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), que modula los efectos vasodilatadores de los nitratos. La combinación de inhibidores de PDE-5 y nitratos se ha asociado con hipotensión grave, isquemia de miocardio y muerte.[18,19]

Bloqueantes de los receptores β-adrenérgicos

Los datos de los estudios clínicos con los β-bloqueantes escasean, en concreto, en la AI/IMSEST. La revisión sistemática de los datos acumulados en los estudios revela que los β-bloqueantes disminuyen el riesgo de progresión hacia el infarto en el SCA-SEST.[20] Sin embargo, un número elevado de datos de estudios controlados y aleatorizados muestra las ventajas que el tratamiento temprano del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST) con β-bloqueantes ofrece sobre los reinfartos y la muerte.[21-23] Por eso, la evidencia para el uso de los β-bloqueantes en el SCA-SEST proviene fundamentalmente de la extrapolación de los estudios en el IMEST y de los principios fisiológicos.

De acuerdo con estos datos, los β-bloqueantes deben aplicarse cuanto antes para tratar la AI/IMSEST de los pacientes que carecen de contraindicaciones. De acuerdo con los resultados del estudio Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT) los β-bloqueantes se administrarán con mucha cautela por vía i.v. a los pacientes con ICC a su llegada al centro sanitario; su administración a pacientes con IMEST comporta resultados adversos en esta población.[24] Sin embargo, en los casos de ICC estabilizada o función ventricular izquierda (VI) disminuida antes del alta se aconsejan vivamente los β-bloqueantes por vía oral.[25] Hay que usar con cuidado o evitar los β-bloqueantes en los enfermos con bloqueo auriculoventricular (AV) importante de primer grado y no se aplicarán ante una bradicardia intensa o un bloqueo AV de segundo o tercer grado sin marcapasos. Los β-bloqueantes selectivos se usan cuando el SCA-SEST es secundario a un exceso intenso de catecolaminas, por ejemplo, en el feocromocitoma o con el consumo de cocaína. Si el paciente sufre una enfermedad reactiva de la vía respiratoria se aconseja utilizar un preparado cardioselectivo (β1). El tratamiento inicial de los pacientes con manifestaciones de isquemia consiste en un β-bloqueante i.v., como metoprolol (5 mg cada 5 min hasta completar tres dosis, según la tolerancia de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial). Tras el tratamiento i.v. inicial, se empezará cuanto antes con β-bloqueantes por vía oral para evitar un efecto de rebote, desde el momento en que desaparezcan los efectos del preparado i.v. y empiecen a actuar los del fármaco ingerido por vía oral.

Antagonistas del calcio

Las dihidropiridinas ejercen acciones vasodilatadoras predominantemente periféricas, mientras que los demás antagonistas del calcio reducen significativamente la actividad en los nódulos sinusal y AV, y probablemente también deprimen el miocardio y producen menos vasodilatación periférica. La vasodilatación coronaria resulta análoga con los distintos antagonistas.[15] La utilidad clínica mayor de los antagonistas del calcio reside en el control de la hipertensión pero las propiedades fisiológicas de vasodilatación arterial, enlentecimiento de la frecuencia cardíaca y disminución de la contractibilidad influyen favorablemente en el balance de oxígeno. Debido a las diferencias en sus propiedades, los dos tipos de antagonistas del calcio se comentan por separado.

Los antagonistas del calcio (AC) de tipo dihidropiridina causan una taquicardia refleja en ausencia de un tratamiento β-bloqueante adecuado, mecanismo que subyace a los efectos adversos aparentes de estos fármacos en los casos de SCA-SEST.[26,27] A diferencia de las dihidropiridinas, el diltiacem y el verapamilo son fármacos bradicardizantes que no aumentan, en principio, los episodios de isquemia de los enfermos con AI/IMSEST. Sin embargo, se han suscitado dudas acerca de que los efectos depresores del miocardio podrían acentuar el riesgo de insuficiencia cardíaca. La relación entre los antagonistas no dihidropiridínicos y la ICC se encuentra controvertida. En los análisis

retrospectivos de los estudios con AC se halló evidencia de un aumento en las tasas de ICC y en la tasa de mortalidad de los pacientes con una fracción de eyección disminuida.[28,29] No obstante, estos hallazgos se contrapesan por los estudios donde se observan efectos beneficiosos para los pacientes con insuficiencia cardíaca que reciben tratamiento simultáneo con IECA.[30]

En resumen, los AC reducen la isquemia sintomática. Las dihidropiridinas de acción corta no mejoran los resultados cardíacos y pueden, de hecho, empeorarlos si no se aplican β-bloqueantes. Las nuevas dihidropiridinas de acción más larga no se han investigado en el SCA-SEST. Los AC no dihidropiridínicos son antianginosos, no producen daño y pueden mejorar los resultados de los pacientes con SCA-SEST, sobre todo aquellos sin disfunción VI. Así pues, se puede considerar el uso de los antagonistas no dihidropiridínicos si el enfermo no tolera los β-bloqueantes.[15]

Ranolacina

La ranolacina es un antianginoso que ejerce sus efectos sin modificar la frecuencia cardíaca ni la presión arterial. Se cree que su mecanismo de acción consiste en una inhibición de la fase tardía de la corriente de sodio, que se incrementa de manera patológica durante la isquemia.[31] Se ha comprobado la eficacia de la ranolacina para disminuir la angina crónica estable en monoterapia y asociada a un antagonista del calcio o un β-bloqueante.[31] Cuando se evaluó en el estudio Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Coronary Syndromes (MERLIN-TIMI 36), sobre una amplia población de pacientes con SCA-SEST, la ranolacina no modificó el resultado principal de mortalidad cardiovascular (CV), infarto de miocardio o isquemia recidivante, si bien redujo la isquemia recidivante.[32] No se apreció ningún aumento en la mortalidad CV ni en las arritmias; así pues, la ranolacina se puede administrar de forma segura para aliviar la angina, pero no parece modificar el proceso patológico.

Antiagregantes

Los antiagregantes representan el pilar del tratamiento del SCA-SEST. La inhibición farmacológica de la función plaquetaria se obtiene interfiriendo una serie de procesos: inhibición de la ciclooxigenasa (COX), la PDE, el difosfato de adenosina (ADP), el tromboxano, la serotonina, la adhesión plaquetaria y la agregación plaquetaria. Esto ha facilitado el desarrollo de numerosos inhibidores de las plaquetas (cuadro 9-1), entre ellos se han estudiado a fondo el ácido acetilsalicílico, los bloqueantes de los receptores $P2Y_{12}$ del ADP y los inhibidores de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa para administración i.v.

Ácido acetilsalicílico

En varios estudios clínicos de tamaño reducido o intermedio, para comparar el ácido acetilsalicílico frente a un placebo en el SCA-SEST, se ha observado un descenso del 50% en la mortalidad y los infartos de miocardio (fig. 9-2). Estos datos respaldan la indicación de categoría I de las guías de la American College of Cardiology (ACC) y de la American Heart Association (AHA) de 2007 sobre la AI/IMSEST, donde se recomienda empezar de inmediato con el ácido acetilsalicílico y continuarlo de manera indefinida hasta que se establezca el diagnóstico de SCA-SEST.[25] Como el ácido acetilsalicílico es uno de los fármacos más económicos que existen y su perfil de seguridad es conocido, parece poco probable que se lleven a cabo futuros estudios controlados con placebo. Así pues, el ácido acetilsalicílico continuará, con toda seguridad, siendo un antiagregante de primera línea frente al SCA-SEST en el futuro próximo.

Pese a su larga historia, la dosis óptima del ácido acetilsalicílico aún no se ha establecido definitivamente. Las dosis crecientes comportan más hemorragia, pero no está tan clara la relación entre dosis y eficacia.[31] Se ha observado que la dosis de 40 mg produce una inhibición máxima en cuanto se alcanza el estado estacionario, pero se precisan dosis superiores a 160 mg para obtener un efecto antitrombótico clínico rápido y no se han investigado a fondo, en estudios clínicos, las dosis diarias menores de 75 mg.[32-35] Según el metaanálisis del Antiplatelet Trialists Collaboration, los efectos favorables del ácido acetilsalicílico no se elevan en el intervalo de mantenimiento de 75 a 1.500 mg al día, mientras que la hemorragia digestiva aumenta a partir de 300 mg al día.[31] En dos análisis no aleatorizados de subgrupos[36,37] se compararon diferentes dosis de ácido acetilsalicílico y se confirmó que las más altas entrañaban un mayor riesgo de sangrado y no reducían, en apariencia, las complicaciones isquémicas. Según un modelo de regresión multivariable con efectos aleatorios, la eficacia del ácido acetilsalicílico no aumenta con las dosis más altas; de hecho, las estimaciones puntuales indican un menor beneficio de las dosis superiores.[38]

El estudio clínico más amplio sobre la dosificación del ácido acetilsalicílico en el SCA es Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events-Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (CURRENT-OASIS 7).[33,34] Se trata de un estudio factorial 2 × 2 para comparar las dosis habituales de clopidogrel frente a otras más altas, y también las dosis bajas de ácido acetilsalicílico (75 a 100 mg/día) frente a las altas (300 a 325 mg/día), a lo largo de 30 días. En este estudio, la comparación del ácido acetilsalicílico no

Cuadro 9-1 Esquema de clasificación de antiagregantes selectos

Inhibidores del ácido araquidónico
Inhibidores de COX: ácido acetilsalicílico, indobufeno, triflusal, antiinflamatorios no esteroideos, sulfinpirazona
Inhibición del ácido araquidónico por vía distinta de COX; inhibidores de la fosfodiesterasa: dipiridamol, pentoxifilina, cilostazol, trapidil
Otros: ácidos grasos ω-3, eicosanoides (prostaciclina, análogos de las prostaglandinas)

Inhibidores de los receptores $P2Y_{12}$ de ADP
Tienopiridinas (antagonistas de ADP): ticlopidina, clopidogrel, prasugrel
Derivados del ATP: cangrelor
CPTP: ticagrelor
Elinogril

Inhibidores del receptor 1 de la trombina activado por proteasas
Vorapaxar, E-5555

Bloqueantes de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa plaquetaria
Para administración intravenosa: abciximab, tirofibán, eptifibatida

Fármacos con actividad antiagregante secundaria
Inhibidores directos de la trombina, heparina, nitratos, fibratos, antagonistas del calcio, otros

ADP, difosfato de adenosina; *ATP,* trifosfato de adenosina; *COX,* ciclooxigenasa; *CPTP,* ciclopentiltriazolopirimidinas.

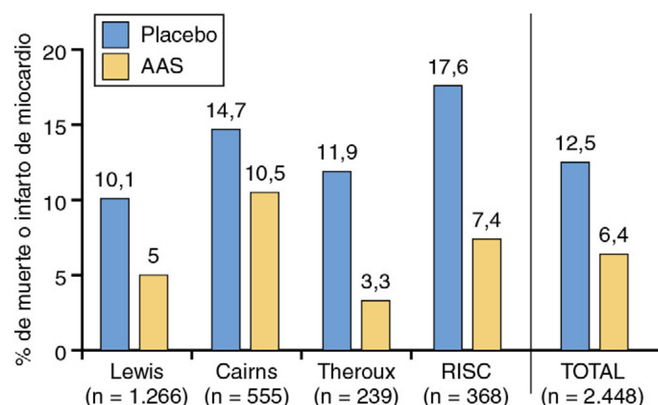


FIGURA 9-2 Estudios controlados con placebo sobre el ácido acetilsalicílico *(AAS)* en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. El ácido acetilsalicílico redujo en un 50% la mortalidad y los infartos de miocardio, en comparación con el placebo. *(Tomado de Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction–2002. Summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Committee on the Management of Patients with Unstable Angina].* Circulation *2002;106[14]:1893-1900.)*

reveló diferencia alguna en la variable principal de mortalidad CV, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (4,2 frente a 4,4%; razón de riesgo instantáneo [HR]: 0,97; intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,86 a 1,09; *P* = 0,61) ni en la hemorragia mayor (2,3 frente a 2,3%; HR: 0,99; IC al 95%: 0,84 a 1,17; *P* = 0,9); con todo, el grupo tratado con la dosis más alta de ácido acetilsalicílico presentó tasas ligeramente más altas de sangrado menor, según la definición del estudio. Estos datos solo permiten evaluar los efectos de la administración inicial del ácido acetilsalicílico, pero se corresponden con los metaanálisis y corroboran el concepto del tratamiento con dosis bajas de ácido acetilsalicílico.

Las guías sobre el SCA-SEST o la intervención coronaria percutánea (ICP) aconsejan una dosis inicial de 162 a 325 mg.[2] Tras la colocación de la endoprótesis se recomienda administrar 325 mg durante al menos 1 mes (endoprótesis metálica sin más), 3 meses (endoprótesis recubierta de sirolimús), o 6 meses (endoprótesis recubierta de paclitaxel). La dosis de ácido acetilsalicílico se puede reducir hasta 81-162 mg a fin de disminuir el riesgo de sangrado.[2] Sin embargo, las guías recientes para la ICP permiten el uso prolongado de 81 mg al día en lugar de una dosis más alta.[1]

Antagonistas de $P2Y_{12}$

El tratamiento del SCA se basa en la biterapia con ácido acetilsalicílico y un antagonista de $P2Y_{12}$, como clopidogrel o prasugrel, que son tienopiridinas, o ticagrelor, un miembro de un grupo químico diferente. Las tres tienopiridinas actuales son la ticlopidina, el clopidogrel y el prasugrel. Las tienopiridinas actúan bloqueando de forma irreversible el receptor $P2Y_{12}$ del ADP de la superficie plaquetaria e interrumpiendo así la activación y la agregación plaquetarias. Cuando se administran las dosis actualmente aprobadas, 75 mg de clopidogrel al día y 250 mg de ticlopidina dos veces al día, se obtiene un estado estacionario con una inhibición plaquetaria mediana moderada (20 a 35%),[35,36] a juzgar por el uso de 20 µmol/l de ADP como agonista. La dosis de 10 mg de prasugrel induce una inhibición aproximada del 60% frente al mismo agonista.[37,38] Cuando se administra una dosis de carga, el efecto sobre la función plaquetaria se adelanta, pero la inhibición absoluta de las plaquetas aumenta solo de forma marginal con las dosis más altas, una vez obtenido el estado de equilibrio. Las tienopiridinas ejercen además una serie de efectos adicionales que no se han caracterizado plenamente y que trascienden la agregación inducida por el ADP, como la inhibición de la activación plaquetaria, la disminución de las fibras de fibrinógeno y de la viscosidad sanguínea, y la menor deformabilidad y agregabilidad de los eritrocitos. Si se precisa un inicio rápido de la inhibición plaquetaria (p. ej., al colocar la endoprótesis coronaria), debe administrarse una dosis de saturación.

Clopidogrel

La combinación de ácido acetilsalicílico más clopidogrel se comparó, frente al ácido acetilsalicílico solo, en el estudio Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) sobre 12.562 pacientes con SCA-SEST tratados durante 3 a 12 meses.[39,40] El clopidogrel redujo la combinación de muerte, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en un 20%, en comparación con el placebo; el beneficio se manifestó en los 30 primeros días y durante el período de seguimiento medio de hasta 9 meses. Además, se observó un incremento del 38% en la tasa global de sangrado, y los pacientes sometidos a cirugía con injerto de derivación arterial coronaria en los 5 días siguientes a la retirada del clopidogrel corrieron un especial riesgo (incremento de la tasa del 53%). En un análisis secundario (PCI-CURE) de los pacientes del estudio CURE sometidos a ICP, aquellos premedicados con clopidogrel durante una mediana de 10 días experimentaron menos episodios CV a corto (30 días) y largo plazo.[39,40] Las guías del ACC/AHA sobre la AI/IMSEST barajan la administración de clopidogrel, además de ácido acetilsalicílico, como indicación de categoría I para los pacientes con SCA-SEST sometidos a una medida no intervencionista o intervencionista precoz que no corran riesgo de hemorragia mayor.[2] Si se programa la cirugía de revascularización coronaria electiva, se suspenderá el medicamento de 5 a 7 días antes para reducir el riesgo de sangrado perioperatorio y la necesidad de transfusión.

Algunos aspectos importantes del tratamiento con clopidogrel suscitan todavía controversia: dosis óptima de saturación, duración del tratamiento y relevancia clínica de las diferencias genéticas y de la resistencia al clopidogrel. El clopidogrel, si no se administra una dosis de carga, alcanza una inhibición plaquetaria estable en 4-7 días. Se ha investigado el uso de diversas dosis de saturación: el tiempo hasta el estado estacionario se reduce de 12 a 48 h (con 300 mg) hasta 2 a 6 h (con 600 a 900 mg). Los datos del estudio Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) revelaron que se precisan, como mínimo, entre 12 y 15 h (desde que se aplica la dosis de saturación hasta la ICP) para que la carga de 300 mg confiera un efecto clínico beneficioso (en comparación con la ausencia de carga),[41] mientras que en el estudio Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty (ARMYDA) 2 se obtuvieron mejores resultados con 600 mg, en lugar de 300 mg, si el clopidogrel se iniciaba entre 4 y 8 h antes de la intervención percutánea (fig. 9-3).[42] En el estudio CURRENT-OASIS 7 se comparó una dosis alta de clopidogrel (carga de 600 mg seguida de 150 mg/día durante 7 días) con otra convencional (carga de 300 mg seguida de 75 mg/día) entre pacientes con un SCA e ICP programada. En este estudio se repartió al azar a más de 25.000 sujetos. En conjunto, no se hallaron diferencias en la variable principal de mortalidad CV, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (4,2 frente a 4,4%; HR: 0,94; IC al 95%: 0,83 a 1,06; *P* = 0,3), pero la hemorragia mayor, definida según el estudio, resultó más elevada (2,5 frente a 2%; HR: 1,24; IC al 95%: 1,05 a 1,46; *P* = 0,01).[34] Estos datos no respaldan de manera formal el uso de las dosis más altas de clopidogrel después del SCA. De cualquier modo, entre los más de 17.000 pacientes sometidos a ICP durante el estudio se observó un descenso relativo del 15% en la variable principal.[43] Las guías actuales sobre el SCA y la ICP permiten aplicar dosis de carga de 300 a 600 mg seguidas de una dosis de 75 mg al día en los casos de SCA.

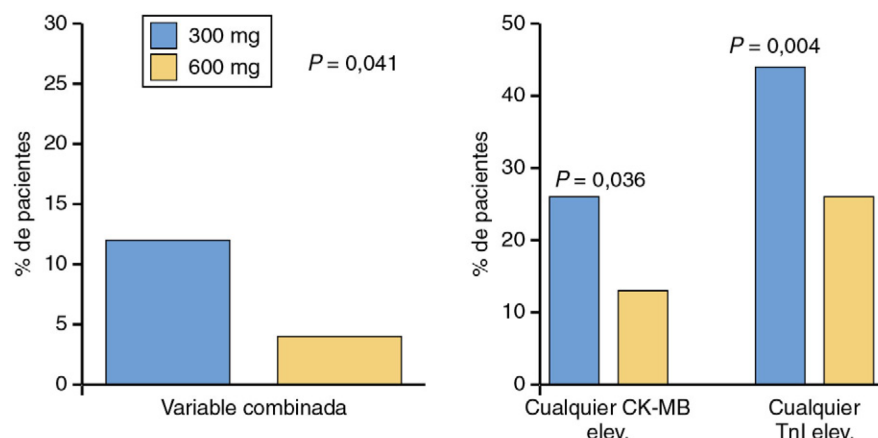


FIGURA 9-3 Resultados principales del estudio ARMYDA-2. En él se compararon las dosis de 600 y 300 mg de clopidogrel, aplicadas 4 a 8 h antes de la intervención coronaria percutánea (ICP) a 255 pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida. La tasa de la variable principal (combinación de muerte, infarto de miocardio [IM] o revascularización del vaso responsable) hasta 30 días después de la ICP y las tasas de la elevación de los biomarcadores de necrosis miocárdica tras la ICP se redujeron con 600 mg de clopidogrel. La tasa de infartos tras la ICP con 300 mg resultó inesperadamente más alta que la descrita en estudios análogos. *CK-MB elev.,* elevación de la banda miocárdica de la creatina cinasa; *TnI elev.,* elevación de la troponina I. *(Tomado de Patti G, Colonna G, Pasceri V, et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 [Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty] study.* Circulation *2005;111:2099-2106.)*

Prasugrel

Comparado con el clopidogrel, el prasugrel es una tienopiridina que: 1) posee una acción más rápida con un metabolismo más eficiente; 2) induce una inhibición plaquetaria *ex vivo* mayor, y 3) muestra menos variabilidad intraindividual.[38] En los estudios farmacodinámicos, el prasugrel se asoció a un número menor de respuestas malas, en comparación con la dosis convencional o alta de clopidogrel.[37] En el estudio Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TRITON-TIMI) 38 se comparó el prasugrel (dosis de carga de 60 mg seguida de 10 mg/día) con el clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día) durante períodos de hasta 15 meses en casos de SCA e ICP programada.[44,45] Se aleatorizó el prasugrel o el clopidogrel, combinados con el ácido acetilsalicílico, a más de 13.500 sujetos. El tratamiento con prasugrel redujo la variable principal de mortalidad CV, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (9,9 frente a 12,1%; HR: 0,81; IC al 95%: 0,73 a 0,9; $P < 0{,}001$). La diferencia en los resultados obedeció sobre todo al descenso del 24% en los infartos de miocardio.[46] Las tasas de trombosis de la endoprótesis también disminuyeron significativamente con el prasugrel,[47] e igualmente aumentó la hemorragia mayor del TIMI no asociado a la derivación coronaria, de acuerdo con la evaluación primaria de la seguridad (1,8 frente a 2,4%; HR: 1,32; IC al 95%: 1,03 a 1,68; $P = 0{,}03$). Asimismo se elevó la cifra de episodios más graves de sangrado, incluidas las hemorragias mortales. El análisis de los datos de este estudio señaló que el subgrupo que no se beneficiaba del tratamiento antiagregante más intensivo con prasugrel, en comparación con el clopidogrel, lo formaban los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular o de ataque isquémico transitorio (AIT).[45] Además, los enfermos mayores de 75 años o con un peso menor de 60 kg constituían otros subgrupos, en los que el beneficio no excedía claramente el riesgo. A raíz de estos datos, se aprobó el uso de prasugrel por pacientes con SCA sujetos a ICP programada. De acuerdo con el diseño del estudio, los pacientes con SCA-SEST deben recibir prasugrel, una vez que se programe la ICP; no debe administrarse, sin embargo, a la población general con SCA, como la investigada en el estudio CURE. Se han observado, asimismo, tasas más altas de sangrado asociadas al injerto de derivación arterial coronaria.

En la actualización de 2011 de la guía del ACC/AHA sobre la AI/IMSEST, el prasugrel recibe una indicación de clase I frente al SCA con programación de ICP, pero esta recomendación cambia a la categoría III (medida no recomendada) si el paciente refiere antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT.[1,2] Cuando se programe la cirugía de revascularización coronaria, se aconseja suspender el prasugrel 7 días antes, si ello es posible.

Ticagrelor

El ticagrelor es un antiagregante plaquetario para administración oral, el prototipo de un nuevo grupo de antagonistas de los receptores $P2Y_{12}$ conocido como *ciclopentiltriazolopirimidinas* (CPTP).[48] El ticagrelor es un antiagregante de acción directa que no necesita metabolizarse y que difiere de las tienopiridinas.[48] Además, no se une al receptor $P2Y_{12}$ de forma irreversible. El inicio de su actividad antiagregante es más rápido, sus efectos son más potentes y el número de respuestas malas se reduce frente al del clopidogrel en dosis convencionales.[49,50] Aunque la acción del ticagrelor sea reversible, dada la mayor concentración de inhibición plaquetaria, incluso después de su retirada, si se compara con el de clopidogrel, durante unos 4 días se siguen observando concentraciones más altas de inhibición plaquetaria.[50] El ticagrelor (dosis de carga de 180 mg seguida de 90 mg dos veces al día) se ha comparado con el clopidogrel (dosis de carga de 300 a 600 mg seguida de 75 mg/día) en el estudio Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO).[51,52] Se aleatorizó el tratamiento conservador, la cirugía o la ICP a más de 18.500 sujetos con SCA. En conjunto, el tratamiento con ticagrelor redujo la variable principal de mortalidad CV, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en un 9,8, frente al 11,7% con clopidogrel (HR: 0,84; IC al 95%: 0,77 a 0,92; $P < 0{,}001$). La diferencia en la variable principal obedeció al descenso significativo de la mortalidad CV (21%) y de los infartos de miocardio (16%). El ticagrelor también disminuyó las tasas de trombosis de la endoprótesis y no comportó ningún aumento en el total de episodios de hemorragia mayor definidos en el estudio. Sin embargo, la hemorragia mayor no relacionada con el injerto de derivación arterial coronaria (definido en el estudio) se elevó en un 19% y el sangrado asociado a la derivación coronaria se asemejó entre un grupo y otro.[53] Los episodios principales de eficacia experimentaron un descenso uniforme en los grandes subgrupos de pacientes y no se identificaron subgrupos específicos de riesgo. No se advirtió ningún efecto beneficioso entre los pacientes tratados con dosis altas de ácido acetilsalicílico (predominantemente en EE. UU.) durante largo tiempo, pero no existe ningún mecanismo plausible de acción que justifique estos resultados.[54] En general, los pacientes mostraron más propensión a la disnea, que tendía a ser autolimitada,[55,56] y no se asoció a ninguna enfermedad CV o pulmonar. A consecuencia de estos datos, se ha aprobado el uso de ticagrelor en el espectro del SCA; sin embargo, la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. ha emitido una advertencia, de forma que el ticagrelor se use siempre combinado con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (<100 mg) y se suspenda 5 días antes de la cirugía de revascularización coronaria, si ello es posible.[1]

Duración del tratamiento

La duración de un tratamiento antiagregante es una cuestión clínica de interés, porque la medicación es costosa y comporta un mayor riesgo de sangrado. Los principales estudios de tratamiento antiagregante en el SCA han durado entre 9 y 15 meses.[45,52,57] Según algunos datos, el riesgo de trombosis de la endoprótesis se eleva con las endoprótesis liberadoras de fármacos si se suspende el tratamiento antiagregante, incluso pasado 1 año.[58-60] Se recomienda la biterapia antiagregante durante por lo menos 1 año a los pacientes con un SCA que no corren un alto riesgo de complicaciones hemorrágicas.[2] Tras la ICP, el período óptimo de administración de clopidogrel depende del riesgo de trombosis subsiguiente que, a su vez, se relaciona con el tipo de intervención, el uso de una endoprótesis coronaria y el tipo de endoprótesis liberadora de fármacos, si procede. Estas recomendaciones se basan, en esencia, en datos observacionales y protocolos de estudios aleatorizados, y no en comparaciones aleatorizadas. Se aguardan los resultados de nuevos estudios, incluido el estudio definitivo Dual Antiplatelet Therapy (DAPT).[61] De acuerdo con otros datos observacionales, existe un fuerte vínculo entre la interrupción del tratamiento antiagregante tras el SCA y el aumento del riesgo de resultados adversos, como la trombosis de la endoprótesis.[62] Por tanto, el umbral para abstenerse del tratamiento antiagregante o suspenderlo tempranamente debe colocarse alto (p. ej., hemorragia potencialmente mortal o necesidad de cirugía urgente de alto riesgo).

En el estudio Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk, Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) se examinó la utilidad del clopidogrel, sumado al ácido acetilsalicílico, durante una mediana de 28 meses entre pacientes heterogéneos de alto riesgo con enfermedad CV estable.[63,64] Pese a la ausencia de diferencias en la variable principal de mortalidad CV, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular entre el grupo de clopidogrel más ácido acetilsalicílico (6,8%) y el del placebo más ácido acetilsalicílico (7,3%; $P = 0{,}22$), la variable secundaria, que incluía asimismo el reingreso por episodios de isquemia, disminuyó en un 8% ($P = 0{,}04$) con la biterapia antiagregante.[63] El subgrupo de prevención secundaria –aproximadamente el 80% de los pacientes reclutados presentaban una enfermedad CV previa– mostró una incidencia un 12% menor ($P = 0{,}046$) de la variable combinada principal, mientras que los demás pacientes asintomáticos (prevención primaria) presentaron un exceso del 20% ($P = 0{,}2$), incluida una tasa más alta de mortalidad CV (3,9 frente a 2,2%; $P = 0{,}01$).[63] El máximo beneficio se dio, al parecer, entre los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio.[65] Dentro de toda la población examinada, el sangrado intensivo tendió a aumentar más en el grupo del clopidogrel (1,7 frente a 1,3%; $P = 0{,}09$). Así pues, el uso prolongado de clopidogrel, añadido al ácido acetilsalicílico, resultó aparentemente beneficioso para la prevención secundaria de las complicaciones isquémicas de pacientes con enfermedad CV conocida y tendió a causar un sangrado más grave; sin embargo, no resultó útil, sino más bien potencialmente nocivo, en los casos asintomáticos (prevención primaria).

Pruebas de la función plaquetaria y genética

En varios estudios de la función plaquetaria se ha documentado la respuesta farmacológica variable a las dosis convencionales de clopidogrel por los distintos grupos de personas. Según el método, la

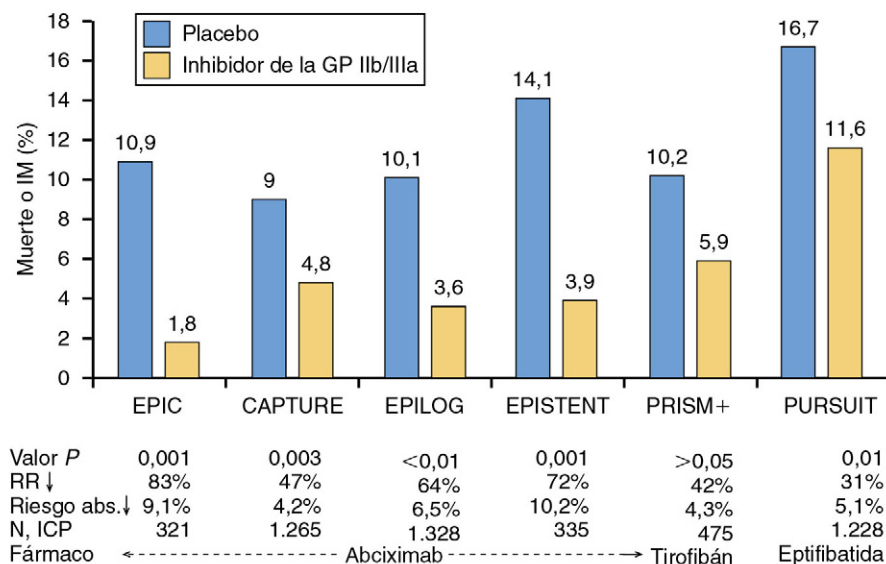


FIGURA 9-4 Inhibidores de la glucoproteína *(GP)* IIb/IIIa administrados por vía intravenosa a pacientes con un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST sometidos a intervención coronaria percutánea. Resultado de muerte o infarto de miocardio *(IM)* en seis estudios clínicos sobre uso intravenoso de inhibidores de la GP IIb/IIIa por más de 10.000 pacientes. *Abs.,* absoluto; *ICP,* intervención coronaria percutánea; *RR,* riesgo relativo. *(Tomado de Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction–2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Committee on the Management of Patients With Unstable Angina].* Circulation *2002;106:1893-1900.)*

cronología y la definición de «resistencia», del 5 al 30% de los enfermos no alcanzan la respuesta farmacológica esperada al clopidogrel.[36,66] Esta incapacidad para obtener el efecto farmacológico deseado con el clopidogrel conlleva tasas elevadas de episodios CV, como trombosis de la endoprótesis y muerte.[66] En varios estudios se ha comprobado que las dosis crecientes de clopidogrel solucionan, en parte, esta variabilidad de los sujetos que responden mal a las dosis convencionales.[67,68] Hasta la fecha, el estudio más amplio en el que se ha examinado la modificación del clopidogrel, basándose en las pruebas de función plaquetaria – Gauging Responsiveness with a Verify Now Assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS)–, confirmó que la respuesta escasa al clopidogrel se asocia a peores resultados, pero no indicó que las dosis crecientes mejoraran los resultados clínicos.[69,70] El prasugrel y el ticagrelor se asocian a concentraciones más altas de inhibición plaquetaria y tasas más bajas de respuesta escasa. Los resultados esenciales de TRITON-TIMI 38[45] y PLATO,[52] con tasas menores de episodios de isquemia, corroboran la hipótesis de que, si se persigue una inhibición plaquetaria más alta, se reducen las recidivas trombóticas.

Se cree que esta respuesta variable obedece, en gran parte, a los polimorfismos genéticos en las enzimas del citocromo (CY) P450 responsables del metabolismo del clopidogrel hacia su metabolito activo.[71] Del 25 al 30% de los pacientes occidentales portan, al menos, un alelo de CYP 2C19 con función reducida. En varios estudios sobre pacientes tratados con clopidogrel se ha comprobado que los portadores de uno o más alelos de esta enzima con función reducida experimentan tasas mayores de episodios de isquemia, en particular de trombosis de la endoprótesis.[72-74] Como ocurre con las pruebas de función plaquetaria, persiste cierta incertidumbre sobre la utilidad clínica de las pruebas genéticas. El prasugrel[75] y el ticagrelor[76] no han comportado peores resultados en los portadores de CYP 2C19 con una función reducida. La utilidad del cambio de tratamiento sobre los resultados clínicos se desconoce; sin embargo, en un estudio se comprobó que, si se aumenta la dosis de mantenimiento de clopidogrel, se soluciona, en parte, la baja respuesta plaquetaria entre los portadores de un alelo de CYP 2C19 con función reducida.[68]

Inhibidores plaquetarios para administración intravenosa

Los bloqueantes de la GP IIb/IIIa inhiben la vía final común de agregación plaquetaria, a saber, la unión del fibrinógeno o del factor de von Willebrand (vWF) al receptor membranario de la integrina GP IIb/IIIa. Por eso, siguen siendo los inhibidores plaquetarios más potentes creados hasta la fecha. De los tres medicamentos comercializados, uno es un anticuerpo monoclonal irreversible (abciximab); y los otros dos, eptifibatida y tirofibán, son pequeñas moléculas inhibidoras reversibles. El desarrollo de los antagonistas de la GP IIb/IIIa por vía oral se detuvo después de cinco estudios consecutivos de fase III donde se observó un incremento asociado en la tasa de mortalidad.[77,78]

Introducidos al principio como complemento de la ICP,[79] los antagonistas de la GP IIb/IIIa por vía i.v. se investigaron también en otras poblaciones, como las formadas por pacientes con síndrome coronario tratado de forma conservadora,[80] sometidos a ICP[81] o sometidos a ICP primaria por un IMEST,[82] si bien los resultados fuera del laboratorio de cateterismo fueron contradictorios. En seis grandes estudios controlados con placebo sobre pacientes con SCA-SEST sometidos a ICP, los riesgos relativos de mortalidad e infarto de miocardio a los 30 días disminuyeron entre un 31 y un 83% al añadir inhibidores de la GP IIb/IIIa i.v. (fig. 9-4).[83] Pese a que un metaanálisis indicaba que la adición de antagonistas de la GP IIb/IIIa i.v. al ácido acetilsalicílico podría reducir en una tercera parte la tasa de mortalidad de un grupo diverso de pacientes sometidos a ICP,[84] en comparación con el tratamiento antiagregante solitario con ácido acetilsalicílico, no está tan clara la importancia de los inhibidores de la GP IIb/IIIa en esta era de biterapia antiagregante por vía oral.

El abciximab, añadido al ácido acetilsalicílico (en dosis variables) y al clopidogrel (600 mg), redujo la combinación de muerte, infarto de miocardio o revascularización urgente del vaso responsable en los 30 primeros días en un 25% ($P = 0,003$), en comparación con un placebo, entre los 2.022 pacientes reclutados para el estudio Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 2 que habían acudido con un SCA-SEST.[85] Sin embargo, el efecto del abciximab se limitó a los pacientes con una troponina basal elevada (riesgo relativo [RR]: 0,71) porque aquellos con una troponina basal normal no experimentaron ningún beneficio (RR: 0,99; P de la interacción = 0,07). No se ha realizado ningún estudio aleatorizado similar sobre el tratamiento de fondo con inhibidores de $P2Y_{12}$ para administración oral más potentes, cuyo uso se ha aprobado recientemente.

En dos estudios aleatorizados[86,87] no se advirtió ningún beneficio de la administración sistemática y temprana de antagonistas de la GP IIb/IIIa i.v., antes de la ICP, en comparación con una demora provisional de la PCI en pacientes con SCA-SEST. Según un metaanálisis de estos dos amplios estudios y de tres estudios adicionales más pequeños, la administración previa *(upstream)* y sistemática antes de la ICP comportó un descenso del 9% en la probabilidad de muerte o infarto de miocardio a los 30 días, con una significación estadística limítrofe, y ninguna diferencia en la tasa de mortalidad (razón de posibilidades [RP]: 1), a costa de un aumento de la hemorragia mayor (RP: 1,34) y de las transfusiones (RP: 1,31).[88]

Entre los pacientes con SCA-SEST, no programados sistemáticamente para la revascularización coronaria, el metaanálisis de 31.402 casos reveló un descenso más pequeño en la probabilidad de muerte o de infarto de miocardio (9%; IC al 95%: 0,02 a 0,16; $P = 0,015$) tras añadir inhibidores de la GP IIb/IIIa i.v. al tratamiento.[89] Sin embargo, se observaron pruebas de la heterogeneidad, en función del medicamento aplicado, puesto que en el estudio más amplio[80] con abciximab, que no induce

Cuadro 9-2 Recomendaciones de las guías para la administración intravenosa de antagonistas de la GP IIb/IIIa a pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

Tratamiento invasivo temprano

- Categoría I (nivel de evidencia A): el tratamiento antiagregante sumado al ácido acetilsalicílico debe iniciarse antes de la angiografía diagnóstica bien con clopidogrel o con un antagonista de la GP IIb/IIIa i.v.
- Categoría I (nivel de evidencia A): el abciximab es la modalidad preferida para el pretratamiento GP IIb/IIIa, solo si no ocurre una demora considerable de la angiografía y se piensa efectuar una ICP; de lo contrario, las opciones preferidas para la inhibición GP IIb/IIIa son la eptifibatida o el tirofibán.
- Categoría IIa (nivel de evidencia B): parece razonable emprender el tratamiento antiagregante con clopidogrel y un antagonista de la GP IIb/IIIa por vía intravenosa.

Tratamiento conservador temprano

- Categoría I (nivel de evidencia C): si aparecen síntomas recidivantes, isquemia, insuficiencia cardíaca o arritmias graves posteriormente, se agregarán eptifibatida o tirofibán (nivel de evidencia A) o clopidogrel (nivel de evidencia A) al ácido acetilsalicílico y al anticoagulante antes de la angiografía diagnóstica.
- Categoría IIa (nivel de evidencia C): si los síntomas o la isquemia recidivan con el clopidogrel, el ácido acetilsalicílico y el anticoagulante, es razonable añadir un antagonista de la GP IIb/IIIa antes de la angiografía diagnóstica.
- Categoría IIa (nivel de evidencia B): el abciximab es la modalidad preferida para el pretratamiento GP IIb/IIIa, solo si no existe una demora sustancial de la angiografía y se prevé la ICP; de lo contrario, la modalidad preferida para la inhibición GP IIb/IIIa pasa por la eptifibatida o el tirofibán por vía intravenosa.
- Categoría IIb (nivel de evidencia B): parece razonable añadir eptifibatida o tirofibán al tratamiento anticoagulante y antiagregante oral.
- Categoría III (nivel de evidencia A): no debe administrarse abciximab a los pacientes si no se programa una intervención coronaria percutánea.

GP, glucoproteínas; *ICP*, intervención coronaria percutánea.
Tomado de Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:e426-e579.

una inhibición plaquetaria elevada más allá de 12 h, se obtuvo un efecto negativo, mientras que en el estudio con las pequeñas moléculas antagonistas de la GP IIb/IIIa de uso i.v. se obtuvieron beneficios discretos. Es más, los análisis *a posteriori* han revelado un mayor beneficio entre los pacientes con un riesgo basal más alto, reflejado en una elevación de la troponina basal[89] o en un índice de riesgo TIMI superior.[90]

Recientemente, el inhibidor de la GP IIb/IIIa abciximab redujo en un 25% las complicaciones isquémicas de 2.022 pacientes del estudio ISAR-REACT 2 con SCA-SEST sometidos a ICP; todos los pacientes habían recibido una presaturación con 600 mg de clopidogrel como mínimo 2 h antes.[85] Sin embargo, el beneficio solo se advirtió en los casos con elevación basal de la troponina. Se detectó un exceso de trombocitopenia, pero no se encontró ninguna diferencia en el sangrado con repercusión clínica entre los pacientes tratados con abciximab.

Hay otros dos inhibidores plaquetarios potentes para uso i.v., el cangrelor y el elinogrel, que se encuentran en las etapas finales de las pruebas clínicas. El cangrelor es un inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ para uso i.v., con una acción rápida y una desaparición veloz de sus efectos. Es más potente que el clopidogrel e inhibe la agregación plaquetaria en un 90% a los pocos minutos de la infusión i.v. de 1 a 4 μg/kg/min.[91] En los estudios Cangrelor Versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition (CHAMPION) PLATFORM[92] y CHAMPION-PCI[93] sobre pacientes sometidos a ICP, la mayoría de ellos con un SCA, no se apreció ningún descenso estadísticamente significativo de la variable principal combinada de muerte, infarto de miocardio o revascularización motivada por la isquemia (RP: 0,97; P = 0,68), según el análisis combinado. Sin embargo, las variables combinadas secundarias, como infarto de miocardio con nueva onda Q y trombosis de la endoprótesis, experimentaron un gran beneficio significativo de entre el 39 y el 45%. En un estudio actual, Clinical Trial Comparing Cangrelor to Clopidogrel Standard of Care Therapy in Subjects who Require Percutaneous Coronary Intervention (CHAMPION-PHOENIX), se evalúa el cangrelor en más de 10.000 pacientes con SCA estable e inestable sometidos a ICP que no habían recibido ninguna tienopiridina con anterioridad; la terminación de este estudio estaba prevista para finales del 2012.

El elinogrel es un antagonista reversible y competitivo de los receptores $P2Y_{12}$ con acción directa que se puede administrar por vía i.v. y oral. Induce una inhibición plaquetaria inmediata y casi completa por vía i.v. y posee una semivida de 12 h. Se ha investigado en un estudio piloto de pacientes sometidos a ICP primaria por IMEST[94] y en pacientes sometidos a ICP no urgente,[95] pero quedan por realizar grandes estudios sobre pacientes con un SCA.

Conclusiones

La utilidad actual de los antagonistas de la GP IIb/IIIa i.v. en los pacientes con SCA-SEST se encuentra más restringida en las guías de 2011 (cuadro 9-2);[2] su mayor ventaja es como complemento de los casos de alto riesgo sometidos a ICP o para el control de las complicaciones trombóticas durante esta intervención.[1] La política de administración «previa», temprana y sistemática de los antagonistas de la GP IIb/IIIa proporciona un beneficio marginal, si acaso, y se asocia a más sangrado y necesidad de transfusión. Se están creando inhibidores nuevos y potentes de los receptores $P2Y_{12}$ para administración i.v.

Anticoagulantes

Comenzando con la expresión del factor tisular y terminando con la producción de la trombina, la complejidad biológica de la cascada de la coagulación ha ofrecido una serie de dianas alentadoras para el tratamiento anticoagulante (fig. 9-5).[96] Los fármacos que inhiben la primera porción de la cascada –anticuerpos contra el factor tisular (TF), inhibidores del complejo FT/factor VIIa, inhibidores del factor Xa– son potentes inhibidores de la generación de trombina, mientras que los que actúan más distalmente, como los inhibidores directos de la trombina (IDT), obtienen casi todo su efecto farmacológico inhibiendo la trombina preexistente y constituyen inhibidores importantes de la vía de contacto (tabla 9-2). Dada la redundancia biológica y los numerosos circuitos de retroalimentación en el sistema

FIGURA 9-5 Activación de la cascada de la coagulación y agregación plaquetaria de los pacientes con síndrome coronario agudo. Tras la rotura de la placa vulnerable, se expone el factor tisular *(FT)*, que forma un complejo con el factor VIIa, e inicia la cascada de la coagulación. El factor X se activa y origina la producción de trombina a través de su interacción con el complejo protrombinasa (factor Va, factor Xa, ion calcio [*Ca++*]) en la membrana de las plaquetas activadas. Las plaquetas se pueden activar por diversas vías: dos de los agonistas más potentes son la trombina y el 5′-difosfato de adenosina. La vía final común de activación plaquetaria es la unión del fibrinógeno, que media en la interacción entre las plaquetas. La heparina no fraccionada *(HNF)* inhibe el factor Xa y la trombina en grado similar, mientras que la heparina de bajo peso molecular *(HBPM)* ejerce un efecto proporcionalmente mayor sobre el factor Xa; los inhibidores directos de la trombina *(IDT)* actúan fundamentalmente sobre la trombina. La negrita denota un efecto cualitativo mayor. *(Modificado de Antman EM. The search for replacements for unfractionated heparin.* Circulation *2001;103:2310-2314.)*

TABLA 9-2 Farmacocinética y farmacodinámica de cinco anticoagulantes orales nuevos

	DABIGATRÁN	RIVAROXABÁN	APIXABÁN	EDOXABÁN	BETRIXABÁN
Diana	IIa (trombina)	Xa	Xa	Xa	Xa
Horas hasta $C_{máx}$	2	2-4	1-3	1-2	NP
Metabolismo CYP	Ninguno	32%	15%	<4%	Ninguno
Biodisponibilidad	7%	80%	66%	>45%	34-47%
Transportadores	P-gp	P-gp/BCRP	P-gp	P-gp	P-gp
Unión a las proteínas	35%	>90%	87%	55%	NP
Semivida	12-14 h	9-13 h	8-15 h	8-10 h	19-20 h
Eliminación renal	80%	66%*	25%	35%	<5%
FC lineal	Sí	No	Sí	Sí	Sí

BCRP, proteína de resistencia al cáncer de mama; *CYP,* citocromo P450; *FC,* farmacocinética; *NP,* no publicado; *P-gp,* glucoproteína P.
*33% sin cambios, 33% como metabolito inactivo.
Modificado de Ruff CR, Giugliano RP. New oral antithrombotic strategies. *Hot Topics in Cardiology* 2010;4:7-14; Ericksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and Inhibidores del factor Xa in development. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:1-22; y Ruff CR, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010;160:635-641.

TABLA 9-3 Posología de los antitrombóticos en los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

		Durante la ICP		
	TRATAMIENTO CONSERVADOR INICIAL	SI SE ADMINISTRA ANTES DE LA ICP	NINGÚN TRATAMIENTO PREVIO A LA ICP	DESPUÉS DE LA ICP
Bivalirudina	Bolo: 0,1 mg/kg i.v. Inf.: 0,25 mg/kg/h	Bolo: 0,5 mg/kg i.v. Inf.: 1,75 mg/kg/h	Bolo: 0,75 mg/kg i.v. Inf.: 1,75 mg/kg/h	Ninguna o continuará hasta 4 h
Dalteparina	120 UI/kg s.c. cada 12 h*	Añadir HNF hasta el TCA recomendado; la dosis depende del uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa y de dispositivos‖	Añadir HNF; la dosis depende del uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa**	Ninguna
Enoxaparina	Bolo (opcional): 30 U i.v. 1 mg/kg s.c. cada 12 h†	Última dosis s.c. < 8 h: ninguno Última dosis s.c. > 8 h: 0,3 mg/kg i.v.	0,5-0,75 mg/kg i.v.	Ninguna
Fondaparinux	2,5 mg s.c. cada 24 h	Añadir HNF: 50-60 U/kg	Añadir HNF: 50-60 U/kg	Ninguna
HNF	Bolo: 60 U/kg‡ Inf: 12 U/kg/h¶	TCA recomendado dependiendo del uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa§	La dosis depende del uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa**	Ninguna
Rivaroxabán	2,5 mg p.o. dos veces al día	No procede	No procede	2,5 mg p.o. cada 12 h

*10.000 UI como máximo.
†Cada 24 h si el aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.
‡4.000 U como máximo.
¶1.000 U/h como infusión inicial máxima ajustada después a un TTPa situado entre 1,5 y 2,5 veces el valor de control.
§Con inhibidor de la GP IIb/IIIa: TCA recomendado de 200 s. Si no hay inhibidor de la GP IIb/IIIa, el TCA recomendado es 250-300 s con HemoTec, 300-350 s con Hemochron.
‖Con inhibidor de la GP IIb/IIIa: TCA recomendado de 200 s. utilizando HNF. Si no hay inhibidor de la GP IIb/IIIa, el TCA recomendado es 250-300 s con HemoTec, 300-350 s con Hemochron.
**Con inhibidor de la GP IIb/IIIa: HNF, 60-70 U/kg. Si no hay inhibidor de la GP IIb/IIIa: HNF, 100-140 U/kg.
GP, glucoproteína; *HNF,* heparina no fraccionada; *ICP,* intervención coronaria percutánea; *Inf.,* infusión; *i.v.,* intravenosa; *p.o.,* por vía oral; *s.c.,* subcutánea; *TCA,* tiempo de coagulación activado; *TTPa,* tiempo de tromboplastina parcial activada.
Modificado de Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:e426-e579.

de coagulación, la inhibición de un plano de la cascada puede surtir efectos complejos que dificultan la predicción de la respuesta clínica a estos fármacos.

La heparina no fraccionada (HNF) ha constituido el anticoagulante convencional durante decenios, aunque el estudio amplio durante los últimos dos decenios con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), IDT e inhibidores del factor Xa está obligando a actualizar las guías prácticas (v. capítulo 8).[2,25]

Heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular

La dosis óptima de la HNF no se ha establecido con rigor, si bien diversos estudios respaldan un régimen posológico más bajo, basado en el peso, para mejorar el perfil de seguridad, sin merma aparente de la eficacia (tabla 9-3).[6] Los pacientes del estudio ISAR-REACT 3A,[97] con síntomas de angina inestable y biomarcadores iniciales negativos recibieron, mediante asignación aleatoria, un bolo único y más bajo de HNF (100 U/kg) o bien el bolo convencional de HNF usado en Alemania (140 U/kg). Todos los enfermos recibieron ácido acetilsalicílico y clopidogrel antes de la ICP. En estos casos de bajo riesgo, la dosis más baja de HNF suprimió la isquemia y redujo el sangrado de forma muy parecida a la dosis más alta de heparina. De hecho, se han propuesto dosis aún más bajas de HNF (p. ej., 30 a 60 U/kg), sobre todo asociadas a antagonistas de la GP IIb/IIIa, y se han examinado en pequeños estudios.[98] No obstante, la existencia de algunas limitaciones de la HNF (tabla 9-4) ha obligado a buscar un anticoagulante sustituto.[96]

A diferencia de la HNF, las HBPM ofrecen algunas ventajas, como una unión menos inespecífica a las proteínas y las plaquetas, una menor disminución de la vía del inhibidor de FT y una mayor inhibición de vWF. Además, la mayor biodisponibilidad y semivida permite su administración subcutánea, lo que mejora su comodidad de uso dentro y fuera del hospital (v. tabla 9-4). Se han desarrollado más de una decena de preparaciones HBPM diferentes, pero solo dos –enoxaparina y dalteparina– se administran de manera general a los pacientes con un

TABLA 9-4 Limitaciones de la heparina no fraccionada y comparación con otros anticoagulantes

PROPIEDADES DE LA HNF	CONSECUENCIAS FARMACOLÓGICAS	CONSECUENCIAS CLÍNICAS	*Anticoagulantes de referencia* HBPM	IDT	INHIBIDOR DE FXA
Propiedades dependientes de la trombina					
Unión inespecífica a las proteínas	Menos unión del fármaco a la trombina	Concentraciones variables de anticoagulación; se precisa una monitorización frecuente	+	0	0
		Sensibilidad a la inactivación por PF4 y la glucoproteína rica en histidina	+	0	0
Disminución de PFPI	↓ Atenuación del complejo FT/factor VIIa	Hipercoagulabilidad de rebote	0	++	0
Incapacidad relativa para inhibir la trombina unida a la fibrina	Generación de trombina tras la lisis del coágulo con concentraciones terapéuticas	Trombosis de rebote durante y después del tratamiento	++	0	¿?
Requiere cofactor (AT III) para la unión óptima a la trombina	↓ Inhibición de la trombina si no se dispone de AT III	No se puede aplicar a pacientes con carencia de AT III	0	0	++
Propiedades independientes de la trombina					
↑ Unión a las plaquetas	Inmunogenicidad	↑ Posibilidad de sangrado, STTIH o trombosis	+	0	0
	↑ Activación/adherencia plaquetarias		+	0	0
Incapacidad para suprimir el aumento de vWF	↑ Concentraciones de vWF	↑ Posibilidad de trombosis	0	+	¿?
Descripción fundamentalmente renal	↓ Aclaramiento farmacológico, ↑ concentraciones sanguíneas con la insuficiencia renal	↑ Posibilidad de sangrado en la insuficiencia renal	++	*	*

*Depende del fármaco específico.
Modificado de Antman EM. The search for replacements for unfractionated heparin. *Circulation* 2001;103:2310-2314.
AT, antitrombina; *HBPM,* heparina de bajo peso molecular; *HNF,* heparina no fraccionada; *IDT,* inhibidor directo de la trombina; *PF4,* factor plaquetario IV; *STTIH,* síndrome de trombosis-trombocitopenia inducido por heparina; *TF,* factor tisular; *TFPI,* inhibidor de la vía del factor tisular; *vWF,* factor de von Willebrand; ↑, aumento; ↓, disminución.

síndrome coronario.[99] La enoxaparina tiene un peso molecular más bajo (4.200 frente a 6.000 Da), una relación anti-Xa/anti-IIa ligeramente más amplia (3,8:1 frente a 2,7:1) e inhibe más vWF que la dalteparina. Estos dos medicamentos se administran por vía subcutánea, en función del peso, para el tratamiento de mantenimiento; en el SCA-SEST y, como complemento de la fibrinólisis, en el IMEST se ha aplicado un bolo i.v. de 30 mg de enoxaparina (v. tabla 9-3).[100] En el único estudio clínico aleatorizado, en el que se compararon directamente dos HBPM, la enoxaparina se mostró más eficaz que la tinzaparina.[101]

En un metaanálisis de cuatro estudios sobre 999 pacientes se obtuvo un descenso importante (5,5 a 2,6%; $P = 0{,}018$) de la mortalidad y de los infartos de miocardio tras añadir HNF al ácido acetilsalicílico, en comparación con la monoterapia con este último.[83] De modo análogo, en el estudio Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) se observó una reducción del 63% en la mortalidad y los infartos de miocardio al cabo de 7 días con dalteparina más ácido acetilsalicílico, frente a la monoterapia con este último (4,8 frente a 1,8%; $P = 0{,}001$).[102]

En diversos estudios aleatorizados se han comparado las HBPM frente a la HNF, con un tratamiento de fondo con ácido acetilsalicílico.[83] Ni la dalteparina ni la fraxiparina mejoraron los resultados de la HNF en los estudios Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRIC)[103] y Fraxaparin in Ischaemic Syndrome (FRAX.I.S),[104] respectivamente. Sin embargo, en diversos estudios comparativos entre la enoxaparina y la HNF se ha probado la superioridad de la enoxaparina o, en el peor de los casos, su no inferioridad frente a la HNF, a la hora de prevenir las complicaciones isquémicas. En un metaanálisis de seis estudios sobre más de 22.000 pacientes, ejecutado en los últimos 15 años, la enoxaparina comportó una disminución del 9% en la tasa de mortalidad o infartos de miocardio y ningún aumento en las de hemorragia mayor o transfusiones (fig. 9-6).[105] Esta robusta base de datos con la enoxaparina ha hecho que las dos grandes guías respalden el uso de la enoxaparina como recomendación de categoría I para los pacientes con SCA-SEST, tanto si reciben tratamiento conservador como si se planifica la angiografía temprana.[2,106]

En el estudio Superior Yield of the new Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inibitors (SYNERGY) se comparó la HNF frente a la enoxaparina, y los pacientes que habían recibido un preparado antitrombínico antes de la aleatorización experimentaron tasas absolutas más altas de sangrado después de la aleatorización.[107] Este dato se confirmó en el estudio Stack-on to Enoxaparin (STACKENOX)[108] donde el bolo de 70 U/kg de HNF, administrado entre 4 y 10 h después de la última dosis de enoxaparina (1 mg/kg), determinó un sangrado peri- y post-ICP excesivo en el seno de concentraciones anti-Xa y anti-IIa

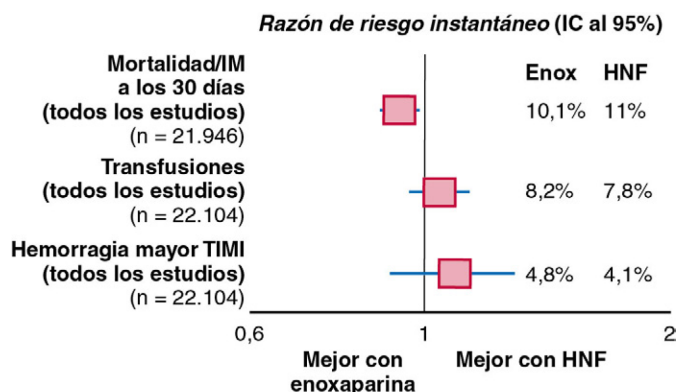


FIGURA 9-6 Perspectiva general sistemática de los estudios comparativos entre la enoxaparina *(Enox)* y la heparina no fraccionada *(HNF)* frente al síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCA-SEST). La enoxaparina redujo la tasa de mortalidad o nuevos infartos de miocardio *(IM)* a los 30 días en un 0,9% (descenso del riesgo relativo del 9%) según un análisis de seis estudios sobre 21.946 pacientes con SCA-SEST. No se encontraron diferencias estadísticas entre los tratamientos al examinar las tasas de transfusión o hemorragia mayor. *IC,* intervalo de confianza; *TIMI,* trombólisis en infarto de miocardio.

supraterapéuticas. Es más, la inhibición de la generación de trombina resultó completa a pesar de un tiempo de coagulación activado inferior a 270 s. Así pues, el cambio entre preparados antitrombínicos en un mismo paciente durante el mismo ingreso hospitalario debería evitarse, en la medida de lo posible.

Dada la eficacia similar o ligeramente mayor de la enoxaparina, en comparación con la HNF, y algunas otras ventajas prácticas –inyección subcutánea dos veces al día, ninguna necesidad de monitorización sistemática y posología sencilla basada en el peso–, debe preferirse, en general, el uso de la enoxaparina sobre la HNF en la mayoría de los casos de SCA-SEST (recomendación de categoría IIa).[2]

Inhibidores directos de la trombina

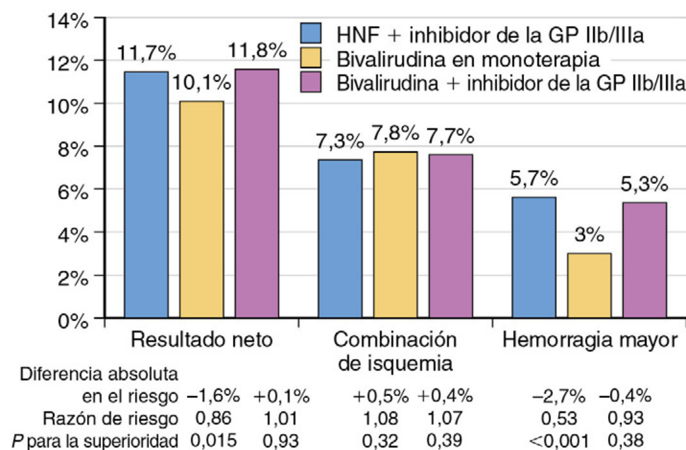
En EE. UU. se comercializan en la actualidad tres IDT para administración parenteral en clínica: hirudina, bivalirudina y argatrobán.[109-111] Se denominan *directos* porque no precisan de ningún cofactor, como las heparinas, sino que inhiben directamente la trombina existente y ejercen efectos mínimos sobre las porciones proximales de la cascada de la coagulación (v. fig. 9-5).

En un metaanálisis[112] de cinco estudios sobre 20.570 pacientes con SCA-SEST, aleatorizados a un IDT, frente a la HNF, se concluyó que los IDT reducen la mortalidad y los infartos de miocardio en un 20% (RP: 0,8; IC al 95%: 0,7 a 0,92), desde 4,6 hasta 3,7%, con efectos similares sobre la mortalidad (RP: 0,82) y los infartos de miocardio (RP: 0,78) por separado. Los IDT comportaron casi una duplicación de la tasa de hemorragia mayor (1 frente a 0,5%; RP: 1,79; IC al 95%: 1,29 a 2,5), pero la heterogeneidad en las definiciones aplicadas y en los resultados observados, tanto entre los diferentes preparados como entre los estudios con un mismo preparado, merma la precisión de esta estimación. Además, las reducciones de los episodios isquémicos no resultaron uniformes con los distintos IDT y no se evidenciaron beneficios de los fármacos monovalentes (inogatrán, efegatrán). En definitiva, entre pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por la heparina (TIH) o síndrome de trombosis-trombocitopenia inducido por heparina (STTIH), la hirudina, el argatrobán y la bivalirudina constituyen alternativas razonables a las HBPM y a la HNF.

Existen hoy datos más recientes sobre el uso de los IDT por pacientes tratados con medidas más modernas, como las tienopiridinas, los inhibidores de la GP IIb/IIIa y las endoprótesis liberadoras de fármacos. En el estudio Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events (REPLACE) 2 sobre 6.010 pacientes sometidos a ICP urgente o electiva, la bivalirudina (más el uso provisional de un inhibidor de la GP IIb/IIIa i.v. de generación en el 7% de los casos) no se mostró inferior a la combinación de HNF y un bloqueante de la GP IIb/IIIa i.v., a juzgar por la variable cuádruple combinada de muerte, infarto de miocardio, revascularización urgente del vaso responsable y hemorragia mayor.[113] No se advirtieron diferencias en la eficacia a largo plazo frente a la muerte, el infarto de miocardio o la nueva revascularización.

El estudio Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) es un estudio de tres grupos, en el que se comparó la bivalirudina, con inhibición GP IIb/IIIa o sin ella, frente a la heparina con inhibición de la GP IIb/IIIa en 13.819 pacientes con SCA sometidos a un tratamiento invasivo precoz.[114] El hallazgo principal fue este: el tratamiento con bivalirudina redujo la variable clínica combinada neta –mortalidad, reinfarto, revascularización imprevista de la isquemia, hemorragia mayor– a los 30 días, en comparación con cualquiera de los grupos que incluían el inhibidor de la GP IIb/IIIa, si bien los resultados se debían principalmente al descenso del sangrado (fig. 9-7). Además, la bivalirudina sola no se mostró inferior (límite del 25%) a la HNF/enoxaparina más un inhibidor de la GP IIb/IIIa frente a la triple variable isquémica de muerte, reinfarto y revascularización imprevista por isquemia. La combinación de bivalirudina más inhibidor de la GP IIb/IIIa no ofreció, en apariencia, ningún beneficio adicional frente a la isquemia y se asoció a más sangrado que la monoterapia con bivalirudina. En los demás análisis del estudio ACUITY, el cambio a la monoterapia con bivalirudina, tanto antes[115] como en el momento de la ICP,[116] resultó tan seguro y eficaz como el uso de HNF más un inhibidor de la GP IIb/IIIa.

Los resultados al cabo de 1 año se correspondieron con los de los 30 días y no se advirtieron diferencias entre las tasas de mortalidad de los tres grupos a lo largo de 1 año, pese al descenso inicial del sangrado observado con la bivalirudina.[117] En el análisis económico se concluyó que, a pesar de los costes más elevados derivados de las estrategias basadas en bivalirudina, los costes agregados durante los 30 días resultaron más bajos con la monoterapia de bivalirudina que con las diversas estrategias alternativas que incluían inhibidores de la GP IIb/IIIa, tanto si se administraban de forma sistemática y temprana o de manera selectiva en el momento de la ICP, junto con la heparina.[118] Si se elige la monoterapia con bivalirudina, es importante emprender una biterapia antiagregante temprana y potente por vía oral, por ejemplo, ácido acetilsalicílico más 600 mg de clopidogrel o alguno de los inhibidores de $P2Y_{12}$ más modernos y potentes, para evitar la trombosis precoz de la endoprótesis.



	Resultado neto		Combinación de isquemia		Hemorragia mayor	
Diferencia absoluta en el riesgo	−1,6%	+0,1%	+0,5%	+0,4%	−2,7%	−0,4%
Razón de riesgo	0,86	1,01	1,08	1,07	0,53	0,93
P para la superioridad	0,015	0,93	0,32	0,39	<0,001	0,38

FIGURA 9-7 Datos principales del estudio Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) a los 30 días. En este estudio se asignó al azar monoterapia con bivalirudina, bivalirudina más un inhibidor de la glucoproteína *(GP)* IIb/IIIa, o una heparina (heparina no fraccionada *[HNF]* o enoxaparina) más un inhibidor de la GP IIb/IIIa a 13.819 pacientes. La bivalirudina redujo el resultado clínico neto (combinación de isquemia o hemorragia mayor) comparado con cualquier grupo tratado con inhibidores de la GP IIb/IIIa, diferencia impulsada en ACUITY sobre todo por el descenso o hemorragia mayor. No hubo ninguna diferencia en la variable isquémica combinada entre los tres grupos. *(Tomado de Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes.* N Engl J Med *2006;355:2203-2216.)*

En ISAR-REACT 3[119] se aleatorizó la bivalirudina o HNF, 140 U/kg (ningún inhibidor de la GP IIb/IIIa), a 4.570 pacientes con angina estable o inestable premedicados con 600 mg de clopidogrel por lo menos 2 h antes de la ICP. Las tasas de la variable clínica combinada neta, isquemia más sangrado, resultaron análogas (8,3 frente a 8,7%; $P = 0,57$). A pesar de que la bivalirudina comportó menos sangrados mayores, este dato se compensó por el exceso de las complicaciones isquémicas. Curiosamente, la dosis de HBF empleada fue mayor de la habitual en Norteamérica y de la recomendada en las guías actuales (5,9 frente a 5%).[2]

En el estudio ISAR-REACT 4 se asignó al azar abciximab más 70 U/kg de HNF o bivalirudina en monoterapia a 1.721 pacientes con IMSEST.[120] No se encontraron diferencias entre los grupos ni en las variables combinadas primarias (mortalidad, infarto de miocardio voluminoso, revascularización urgente del vaso responsable o hemorragia mayor) ni en las secundarias (las anteriores menos el sangrado) al cabo de 30 días. La hemorragia mayor sucedió menos veces con la monoterapia de bivalirudina (2,6 frente a 4,6%; $P = 0,02$).

Se han desarrollado también IDT para administración oral que podrían revestir interés durante o después del SCA-SEST.[121] En un estudio de búsqueda de dosis después del infarto de miocardio, el ximelagatrán redujo las complicaciones isquémicas con mayor eficacia que el placebo, pero comportó un exceso de elevaciones asintomáticas de los analitos hepáticos.[122] Es más, en estudios más amplios para prevenir la tromboembolia venosa y el accidente cerebrovascular embólico de la fibrilación auricular, se detectó una hepatotoxicidad clínica rara, pero grave, con el ximelagatrán,[123] por lo que el grupo de asesores de la FDA desaconsejó su aprobación.

En resumen, el uso de la bivalirudina sin inhibidor de la GP IIb/IIIa, en comparación con la heparina (sea HNF o enoxaparina), reduce el

sangrado y brinda una protección similar, aunque algo menos eficaz, frente a los episodios de isquemia. Todo ello convierte a la bivalirudina en una modalidad anticoagulante excelente para los pacientes sometidos a una estrategia invasiva temprana que corren un alto riesgo de sangrado.[2,106]

Inhibidores del factor Xa

Se han desarrollado varios inhibidores puros del factor Xa para administración parenteral[124] y uno de los pentasacáridos sintéticos de uso parenteral, el fondaparinux,[125] está aprobado para la prevención y el tratamiento de la tromboembolia venosa en EE. UU. El fondaparinux también ha sido aprobado frente al SCA a partir del estudio OASIS-5, pero curiosamente no en los EE. UU.[126] En este estudio se comparó la administración de 2,5 mg de fondaparinux, una vez al día por vía subcutánea (s.c.), frente a la enoxaparina (1 mg/kg s.c. cada 12 h), en 20.078 pacientes con SCA-SEST. El fondaparinux no se mostró inferior a la enoxaparina, al analizar la variable combinada triple y principal de eficacia: muerte, infarto de miocardio o isquemia recidivante a lo largo de 9 días (5,8 frente a 5,7%; HR: 1,01 [0,9 a 1,13]). El fondaparinux comportó casi la mitad de episodios de hemorragia mayor (2,2 frente a 4,1%; HR: 0,52; $P < 0{,}001$) y un 25% menos de transfusiones. El fondaparinux se asoció a una anticoagulación significativamente menos intensa y variable que la enoxaparina,[127] pero la dosis de enoxaparina –sobre todo, en torno a la angiografía coronaria y la ICP, pues se añadió NHF a la enoxaparina– quizá no fuera la óptima. Las tasas de mortalidad a los 30 días ($P = 0{,}02$) y a los 6 meses ($P = 0{,}05$) resultaron menores con el fondaparinux, pero la explicación sobre el descenso de la mortalidad no está clara. El análisis económico de OASIS-5 reveló que la administración de fondaparinux durante un ingreso por SCA-SEST ahorraría 547 dólares por paciente durante un período de 6 meses y aumentaría el número de años de vida ajustados según la calidad (AVAC) en la mayoría de los supuestos.[128] La European Society of Cardiology (ESC) respalda ahora el fondaparinux como anticoagulante preferido para los pacientes con SCA-SEST.[106]

Debe señalarse que en OASIS-5 se observó una mayor tasa de trombosis asociadas al catéter,[126] al igual que entre los pacientes de OASIS-6 con IMEST sometidos a ICP primaria,[129] lo que ha limitado la aceptación del fondaparinux, sobre todo entre los intervencionistas. El fondaparinux no inhibe directamente el factor IIa y, en consecuencia, bloquea menos eficazmente la vía de contacto, por lo que se ha investigado la adición de HNF durante la ICP. Se ha observado que los regímenes HNF con una dosis baja de 50 U/kg, para respaldar la ICP en pacientes tratados previamente con 2,5 mg de fondaparinux al día, resulta tan seguro y eficaz como la HNF en dosis convencionales en el estudio Fondaparinux Trial with Unfractionated Heparin During Revascularization in Acute Coronary Syndromes (FUTURA)-OASIS 8.[130] Así pues, se recomienda añadir una dosis baja de HNF a los pacientes con SCA-SEST tratados con fondaparinux para reducir el riesgo de trombosis asociada al catéter.

Se encuentra en las últimas etapas de desarrollo un segundo inhibidor directo del factor Xa para uso parenteral, el otamixabán, que no parece aumentar la trombosis asociada al catéter.[131] En el estudio Otamixaban for the Treatment of Patients with Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes (SEPIA-ACS1-TIMI) 42, la infusión i.v. de 0,105 y 0,14 mg/kg/h de otamixabán redujo las complicaciones isquémicas y mostró un perfil de sangrado parecido al de HNF más eptifibatida. Se está realizando ya un gran estudio de fase III con otamixabán en pacientes con SCA-SEST: se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego, con triple placebo para comparar la eficacia del otamixabán frente a la de HNF más eptifibatida en pacientes con AI/IMSEST, programados para una estrategia invasiva precoz (estudio TAO).

Se han desarrollado una serie de inhibidores del factor Xa para administración oral (v. tabla 9-2), y dos se han investigado en amplios estudios de fase III. El apixabán (5 mg, dos veces al día) se investigó en el estudio Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events (APPRAISE) 2, en combinación con el ácido acetilsalicílico y el clopidogrel.[132] Este estudio lo interrumpió prematuramente el comité independiente de vigilancia de los datos de seguridad ante la tasa inadmisiblemente elevada de sangrado y la ausencia de pruebas de eficacia. Entre tanto, en el estudio Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis in MI (ATLAS AC2-TIMI) 51, las dosis bajas de rivaroxabán (2,5 mg, dos veces al día, y 5 mg, dos veces al día, que representan el 25 y el 50% de la dosis aprobada, respectivamente, para los pacientes con fibrilación auricular) redujeron la variable principal combinada de mortalidad, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en un 16% (8,9 y 10,7%, respectivamente; $P = 0{,}008$) en comparación con el tratamiento antiagregante convencional solo, sin anticoagulante, en 15.527 pacientes con un SCA (fig. 9-8).[133] Además, se advirtieron reducciones sustanciales de las tasas globales de mortalidad y de trombosis de la endoprótesis con el rivaroxabán, si bien se detectó un exceso de sangrado, incluido el intracraneal.

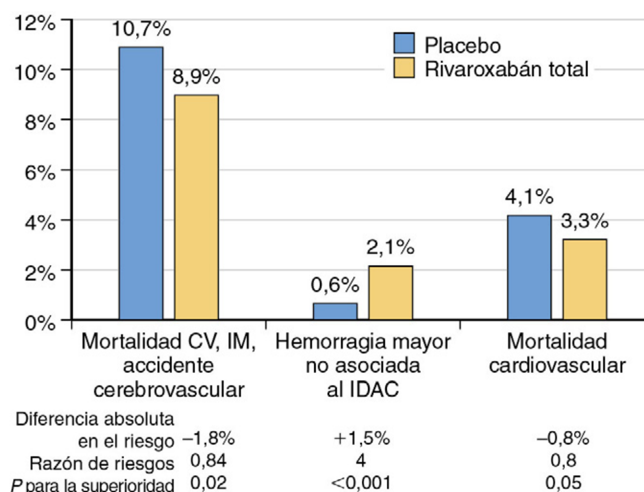


FIGURA 9-8 Resultados principales de eficacia y seguridad en el estudio Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndromes (ATLAS-ACS)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 51. El rivaroxabán (2,5 y 5 mg, dos veces al día; combinación de los grupos de dosificación) redujo la variable combinada principal de eficacia (mortalidad cardiovascular *[CV]*, infarto de miocardio *[IM]* o accidente cerebrovascular) en un 1,8%, en términos absolutos, en comparación con el placebo, de acuerdo con el análisis de la intención de tratar a 15.526 pacientes con un síndrome coronario agudo. Se observó un incremento absoluto del 1,5% en la hemorragia mayor TIMI no asociado al injerto de derivación arterial coronaria *(IDAC)*, pero la tasa de mortalidad cardiovascular se redujo en un 0,8% con el rivaroxabán. *(Tomado de Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome.* N Engl J Med *2012;366:9-19.)*

Otros anticoagulantes

Los fármacos con una diana proximal en la cascada de la coagulación, como los anticuerpos contra el FT,[134] los inhibidores de la vía del FT,[135] los inhibidores del complejo FT/factor VIIa[136] y los inhibidores del factor XIIa,[137] se encuentran en las fases más incipientes del desarrollo clínico. Se ha investigado un anticuerpo monoclonal contra el complejo FT/factor VIIa, proveniente de helmintos, denominado rNAPc2, en 253 pacientes con SCA-SEST: este fármaco ha suprimido con eficacia la formación de nueva trombina, a juzgar por la medición seriada del factor protrombínico F1.2.[136] Además, las dosis superiores de rNAPc2 redujeron la isquemia según la monitorización electrocardiográfica (ECG) continua en la primera semana después del SCA-SEST. No obstante, como el fondaparinux, aparentemente se precisa cierta cantidad de heparina, además de rNAPc2, para inhibir la formación de trombos en los catéteres y otras bacterias extrañas durante la instrumentación en el laboratorio de cateterismo.

Se ha investigado un inhibidor directo del factor IXa, de carácter reversible, el aptámero de ARN RB006, y el preparado acoplado que revierte la pareja aptamérica, RB007, en pacientes sometidos a ICP y se ha observado que su administración resulta sencilla, segura y eficaz.[138] Un inhibidor del factor XIIa, la infestina 4 unida a la albúmina recombinante humana, prolongó el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) *in vitro* con el plasma humano y suprimió el trombo arterial oclusivo en los modelos animales.[137] Curiosamente, la vía de la coagulación inducida por el factor XII resulta esencial para la formación del trombo patológico y prescindible para la hemostasia. Dada esta complejidad y redundancia biológica del sistema de la coagulación, cuesta predecir, a partir de los estudios *ex vivo* de los mecanismos de acción, si alguna de estas estrategias resultará más útil en la práctica clínica pero se llevan a cabo estudios clínicos con algunos de estos compuestos.

TABLA 9-5 Recomendaciones para la anticoagulación en las guías prácticas del ACCF/AHA y ESC de 2011

	ACCF/AHA	ESC	COMENTARIOS
HNF	IA	IC	ACCF/AHA: se prefiere la enoxaparina o el fondaparinux si se aplica tratamiento conservador (IIaB) ESC: solo si no se dispone de fondaparinux y enoxaparina
Enoxaparina	IA	IB	ESC: si no se dispone de fondaparinux
Bivalirudina	IB	IB	Solo si se aplica una estrategia invasiva precoz
Fondaparinux	IB	IA	ACCF/AHA: preferible si existe un mayor riesgo de sangrado y se aplica tratamiento conservador ESC: se propugna como primera línea de tratamiento

Las recomendaciones se muestran según el grado (I, IIa, IIb o III) y el peso (nivel) de la evidencia (A, B o C).
ACCF, American College of Cardiology Foundation; *AHA,* American Heart Association; *ESC,* European Society of Cardiology.
Tomado de Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:e426-e579; y Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation. European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.

Resumen sobre la selección de anticoagulantes

Los datos de los estudios clínicos aleatorizados respaldan el uso de fármacos de cada uno de los cuatro grupos anticoagulantes principales –HNF, HBPM, IDT e inhibidores del factor Xa– por pacientes con SCA-SEST. Dadas las importantes diferencias entre los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos, que se han trasladado en diferencias clínicas relevantes en los estudios aleatorizados, la selección del anticoagulante debe basarse en las características de cada paciente y en la situación clínica. En la tabla 9-5 se muestran recomendaciones más recientes de las guías de ACC/AHA[2] y ESC.[106]

Estrategia invasiva frente a conservadora de cateterismo cardíaco

Además de las medidas farmacológicas empleadas para tratar a los pacientes con AI/IMSEST, una de las decisiones fundamentales durante el ingreso es la estrategia inicial relativa a la angiografía coronaria y la consiguiente revascularización. Los objetivos de la angiografía coronaria son aportar información pronóstica basada en la localización y extensión de la ateroesclerosis coronaria e identificar a los pacientes que obtendrán un efecto clínico beneficioso con la revascularización, sea percutánea o quirúrgica. La estrategia conservadora precoz se refiere al tratamiento farmacológico de los pacientes, reservando el uso de la angiografía coronaria y la revascularización para los casos de isquemia recidivante en reposo o con esfuerzos mínimos o una prueba de esfuerzo muy positiva antes del alta. La estrategia invasiva temprana consiste en la recomendación por sistema de la angiografía coronaria y la revascularización (en las primeras 12 a 48 h de la presentación) si el enfermo no muestra contraindicaciones.

Se han realizado diversos estudios clínicos para evaluar cuál es la mejor estrategia de tratamiento de los enfermos con AI/IMSEST. En los primeros estudios, como TIMI 3B[139] y Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarct Strategies in Hospital (VANQWISH),[140] se obtuvieron resultados clínicos parecidos, al margen de la estrategia terapéutica. Sin embargo, en los estudios subsiguientes, con antiagregantes, antitrombóticos y técnicas de cateterismo más modernos –como FRISC II[141] y Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy (TACTICS)-TIMI[18,142]– se ha obtenido un beneficio significativo con la estrategia invasiva precoz, sobre todo entre los pacientes con indicadores de alto riesgo.

Para reconciliar las diferencias entre las estrategias invasiva y conservadora de los estudios clínicos se realizaron tres metaanálisis. En cada uno de los tres metaanálisis,[143-145] la estrategia invasiva precoz obtuvo un efecto beneficioso en comparación con la conservadora. En el metaanálisis de Mehta et al.,[143] donde se incluyeron TIMI 3B, VANQWISH, FRISC II, TACTICS y otros estudios, se concluyó que la estrategia invasiva sistemática comportaba un descenso significativo de la mortalidad o de los infartos de miocardio, una tendencia no significativa al descenso de la mortalidad y una reducción relativa significativa solo de los infartos de miocardio solos al final del seguimiento, con un incremento temprano de los episodios, compensado con el descenso tardío (fig. 9-9). El análisis de metarregresión[144] indicó que los elementos que mejor predicen los beneficios de la estrategia invasiva temprana son el uso de un tratamiento antiagregante radical, definido como la administración de un bloqueante de la GP IIb/IIIa por vía i.v. o de una tienopiridina, además del ácido acetilsalicílico, y la colocación de una endoprótesis coronaria al grupo de tratamiento invasivo temprano, conclusión respaldada por la comparación directa de los dos estudios efectuados antes (TIMI 3B) y después (TACTICS-TIMI)[18] de que se aplicaran por sistema estos preparados.[146] Se ha suscitado controversia sobre la utilidad relativa de la estrategia invasiva frente a la conservadora, sobre todo, en las mujeres. En un metaanálisis se abordó directamente esta cuestión y con el tratamiento invasivo se observó un descenso similar de los episodios CV: el 19% en las mujeres y el 27% en los hombres.[147] Curiosamente, las mujeres que presentaban biomarcadores cardíacos elevados obtuvieron un descenso significativo, del 33%, de los episodios CV.

Hay un estudio, cuyos datos contradicen las ventajas de la estrategia invasiva temprana. En el estudio Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) sobre 1.200 pacientes con SCA-SEST, elevación de la troponina T y cambios isquémicos en el ECG o historia confirmada de EAC se obtuvieron tasas análogas de mortalidad, infarto de miocardio y reingreso por SCA al cabo de 1 año con las estrategias invasiva temprana o invasiva selectiva.[148] Entre las posibles explicaciones de la ausencia de beneficio del enfoque invasivo precoz cabe citar la elevada tasa de cateterismo y revascularización del grupo conservador y el período de seguimiento relativamente corto, en comparación con el de otros estudios.[149]

En resumen, la mayoría de los datos apunta cierta ventaja de la estrategia invasiva temprana para los pacientes con SCA-SEST. Este beneficio resulta especialmente intenso para los pacientes con indicadores de alto riesgo; la máxima utilidad se da en aquellos con desviación del segmento ST y troponinas cardíacas elevadas. No obstante, debe señalarse que un paciente, que reciba medidas conservadoras, ha de ser tratado de forma intensiva, si empieza a manifestar indicadores de alto riesgo o si la prueba de esfuerzo previa al alta resulta muy positiva. Una vez emprendida la estrategia invasiva, la decisión de revascularizar dependerá de los hallazgos en la angiografía coronaria y se asemejará a las indicaciones de revascularización de los pacientes con angina crónica estable;[150] la indicación para la revascularización, del tipo que sea, es mayor cuanto más graves son los síntomas iniciales.

Alta hospitalaria y cuidados posteriores

Tras la estabilización inicial del episodio de SCA-SEST con la medicación y/o la revascularización, el enfermo continúa con un alto riesgo de episodios CV mayores durante al menos 1 a 3 meses; luego, revierte a un perfil de riesgo que equivale al de la EAC crónica y estable. Por eso, resulta crucial instituir un plan extenso y eficaz después del alta para evitar los episodios tempranos y recidivantes de isquemia. Las vías críticas, los instrumentos de alta y la participación en iniciativas para la mejora de la calidad[151] ayudan a mejorar la observancia de las directrices terapéuticas y comportan mejores resultados clínicos.[152,153]

Por desgracia, el tratamiento óptimo representa la excepción, más que la norma, como se comprobó en un registro canadiense, en el que se concluyó que únicamente el 23% de los enfermos recibían los tratamientos recomendados en las guías después de sufrir un SCA-SEST.[154] Pese a que las medidas de prevención secundaria se ofrecieron gratuitamente en el estudio Myocardial Infarction Free Rx Event and Economic Evaluation (Mi-FREE), tan solo se advirtió un incremento absoluto del 4% (del 39 al 44%) en el cumplimiento íntegro.[155]. Existen

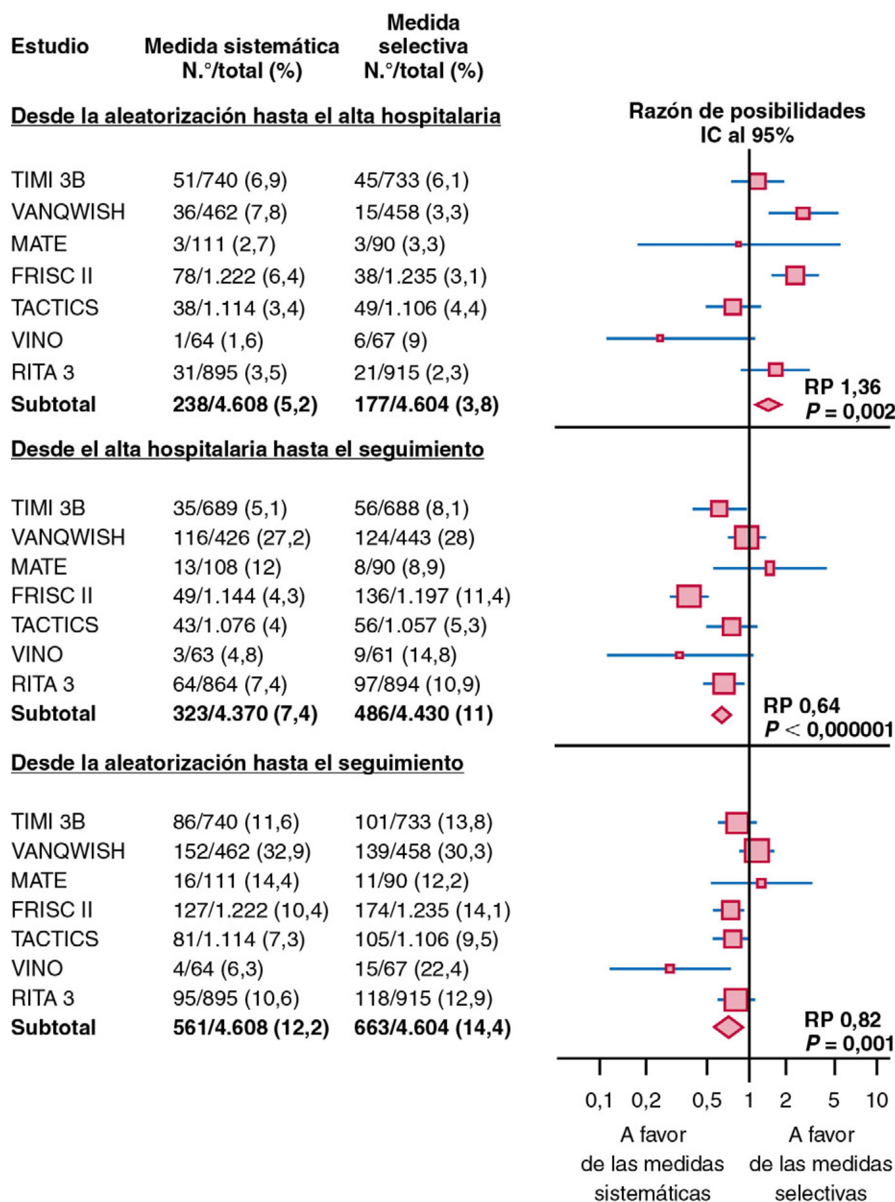


FIGURA 9-9 Combinación de mortalidad e infarto de miocardio (IM) dentro del hospital, después del alta y en conjunto en los estudios de tratamiento habitual (medidas invasivas tempranas) o selectiva (medidas conservadoras iniciales) del síndrome coronario agudo. Estudios de heterogeneidad: muerte o infarto de miocardio desde la aleatorización hasta el alta hospitalaria, $P = 0{,}001$; muerte o infarto de miocardio desde el alta hospitalaria hasta el seguimiento, $P = 0{,}001$; muerte o infarto de miocardio desde la aleatorización hasta el seguimiento, $P = 0{,}06$. Resultados del modelo de efectos aleatorios: mortalidad o infarto de miocardio desde la aleatorización hasta el alta hospitalaria, riesgo relativo (RR): 1,31; intervalo de confianza (IC) al 95%: 0,85 a 2,01. Muerte o infarto de miocardio desde el alta hospitalaria hasta el seguimiento: RR: 0,65; IC al 95%: 0,46 a 0,91. Muerte o infarto de miocardio de la aleatorización hasta el seguimiento: RR: 0,82; IC al 95%: 0,68 a 0,99. RP, razón de posibilidades. *(Tomado de Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention.* N Engl J Med *2008;359:688-696.)*

claras y variadas barreras para el cumplimiento terapéutico (fig. 9-10) y se precisan más estudios para entender mejor las raíces del problema y aportar soluciones más efectivas y eficientes. Los enfermos con SCA-SEST que no muestran elevación de las troponinas o solo un aumento discreto[156] y tampoco insuficiencia renal[157] o comorbilidad múltiple[158] tienen más posibilidades de recibir un tratamiento insuficiente. Entre las modalidades nuevas y prometedoras se encuentran la aplicación a la medicación de una suma sistemática y estandarizada de datos sobre la exposición directa del paciente[159] y las intervenciones de los farmacéuticos frente a los pacientes poco conocedores de la enfermedad CV.[160] En el camino hacia el objetivo final, una *salud cardiovascular ideal*, definida como una conducta ideal de salud más unos factores óptimos de salud, la AHA ha fijado, como objetivo, mejorar la salud CV de todos los norteamericanos en un 20% en 2020 y reducir la mortalidad por enfermedades CV y accidente cerebrovascular en un 20%.[161]

La mayoría de los pacientes puede recibir el alta en las primeras 24 h tras una evaluación no invasiva normal o de bajo riesgo o tras una ICP sin complicaciones.[2,106] En general, los pacientes que reciben un injerto de derivación arterial coronaria y no presentan problemas postoperatorios importantes pueden recibir el alta entre el quinto y el séptimo día del postoperatorio o bien ser trasladados a un centro de rehabilitación de estancia corta.[2,106] Después del alta, los tres objetivos fundamentales son: 1) evaluar y educar al paciente sobre el SCA-SEST, las intervenciones ejecutadas, reducir los factores secundarios de riesgo e instruir sobre la medicación después del alta, la dieta y el ejercicio; 2) dar instrucciones sobre el grado adecuado de actividad y planificar la reanudación de las actividades habituales en un futuro próximo, y 3) confirmar el seguimiento médico a largo plazo.

Para lograr estos objetivos, es preferible el enfoque multidisciplinar con médicos, personal de enfermería, farmacéuticos, dietistas y especialistas en rehabilitación. Gluckman et al.[162] elaboraron el método «ABCDE» (cuadro 9-3) para tratar el SCA-SEST con una aplicación práctica y sistemática de la medicina basada en la evidencia, que incluye la medicación (cuadro 9-4) y las medidas generales (tabla 9-6).

Tratamiento antiagregante, anticoagulación, inhibidores de la enzima conversora de angiotensina y bloqueo de los receptores de angiotensina

Todos los pacientes sin una contraindicación absoluta deben recibir al alta ácido acetilsalicílico de forma indefinida y un segundo antiagregante –clopidogrel, prasugrel, o ticagrelor–, cuya duración depende de la situación clínica (v. apartado anterior sobre antiagregantes).[2,106] El coste elevado y, en algunas regiones, la necesidad de aprobación previa de los inhibidores de $P2Y_{12}$, han constituido barreras para su uso. Así, en Ontario, Canadá, solo el 35% de los pacientes, a los que se les había

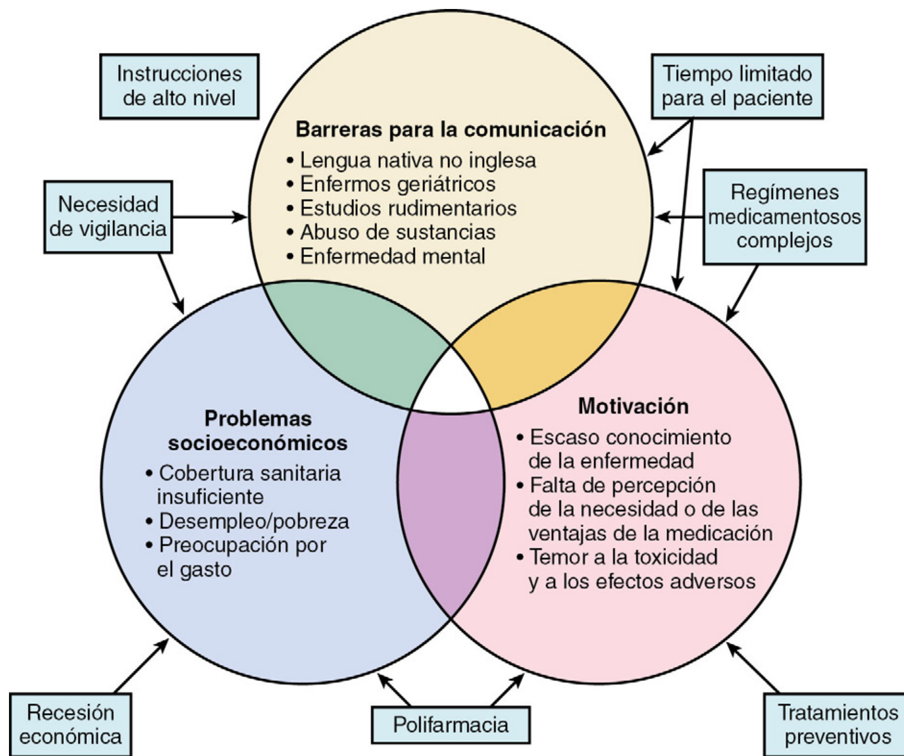


FIGURA 9-10 Barreras para el cumplimiento terapéutico. Los obstáculos mayores que disminuyen el cumplimiento del régimen farmacológico prescrito son las barreras de comunicación, los problemas socioeconómicos y la falta de motivación de los pacientes. *(Tomado de Baroletti S, DellÓrfano H. Medication adherence in cardiovascular disease.* Circulation *2010;121:1455-1458.)*

Cuadro 9-3 Método ABCDE de los cuidados posteriores al alta

A: tratamiento **A**ntiagregante, **A**nticoagulación, IECA**A**, **A**RA
- Antiagregantes: ácido acetilsalicílico (≥75 mg al día), mantenido de manera indefinida, y un inhibidor de $P2Y_{12}$ (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor); la duración depende de la estrategia del tratamiento y del tipo de endoprótesis colocada
- Anticoagulación: fibrilación auricular, trombo en el ventrículo izquierdo, anomalías graves de la motilidad parietal
- IECA: insuficiencia cardíaca congestiva, fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40%, hipertensión, diabetes (reemplazar por ARA si intolerancia a los IECA)

B: **B**loqueo β, control de la presión arterial *(**B**lood pressure control)*
- Bloqueo β: todos los pacientes sin ninguna contraindicación absoluta
- Control de la presión arterial: objetivo < 130/85 mmHg, aplicando medidas generales y medicación según la necesidad

C: tratamiento del **C**olesterol, abstinencia del consumo de **C**igarrillos
- Colesterol: pocas grasas saturadas (<7% a las calorías totales), hipocolesterolemia (<200 mg/día), dieta rica en pescado con ácidos grasos ω-3 o complementada con suplementos de ω-3 de 1 g/día, procurando alcanzar unas LDL menores de 100 mg/dl (objetivo opcional < 70 mg/dl)
- Cigarrillos: preguntar, recomendar la abstinencia y evitar la exposición de los fumadores pasivos

D: tratamiento de la **D**iabetes, **D**ieta
- Diabetes: hemoglobina glucosilada recomendada < 7%, tratar los demás factores de riesgo
- Dieta: pobre en grasas saturadas y colesterol, rica en pescados con ácidos grasos ω-3, vegetales frescos y cereales integrales; índice de masa corporal recomendado de 18,5 a 24,9 kg/m^2; medición sistemática del perímetro de la cintura hasta alcanzar el valor recomendado, <102 cm (hombres) o <88 cm (mujeres)

E: **E**jercicio: en condiciones ideales, 30 min o más al día, completados con una vida activa; remitir para rehabilitación cardíaca/prevención secundaria a los pacientes con varios factores de riesgo o que precisen un programa vigilado de ejercicios por su situación de alto riesgo.

ARA, antagonistas de los receptores de angiotensina; *IECA,* inhibidor de la enzima conversora de angiotensina; *LDL,* lipoproteínas de baja densidad.
Modificado de Gluckman TJ, Sachdev M, Schulman SP, Blumenthal RS. A simplified approach to the management of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;293:349-357.

Cuadro 9-4 Medicación al alta para los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

1. Ácido acetilsalicílico, 75 a 325 mg/día, o, en caso de intolerancia (p. ej., hipersensibilidad), clopidogrel 75 mg/día
2. Clopidogrel, 75 mg/día, prasugrel, 10 mg/día, o ticagrelor, 90 mg, dos veces al día, o como complemento del ácido acetilsalicílico hasta 9 meses
3. β-bloqueante si no hay ninguna contraindicación absoluta
4. Hipolipemiante y dieta para pacientes con LDL-C > 130 mg/dl o LDL-C > 100 mg/dl tras el tratamiento con la dieta
5. IECA, o ARA, en caso de intolerancia a IECA, para pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción del ventrículo izquierdo (fracción de eyección < 40%), hipertensión o diabetes mellitus
6. Nitroglicerina por vía sublingual o en espray, junto con instrucciones para su uso adecuado

ARA, antagonistas de los receptores de angiotensina; *IECA,* inhibidor de la enzima conversora de angiotensina; *LDL-C,* colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.
Modificado de Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002;106:1893-1900.

prescrito clopidogrel después de colocar la endoprótesis, rellenaron la prescripción en los 30 primeros días (a los 9 días del alta, por término medio) en el caso de que se exigiera la autorización previa.[163] Esta situación mejoró espectacularmente hasta un 88% (en el día 0, por término medio), al rescindir la aprobación. Tanto la ausencia de administración de la biterapia antiagregante[164] como su inicio tardío[165] (detectado en uno de cada seis pacientes según un análisis estadounidense) se han asociado con resultados adversos. De hecho, el seguimiento de la experiencia de Ontario reveló un descenso de las tasas combinadas y ajustadas de mortalidad, reinfarto, ICP y cirugía de revascularización coronaria desde el 15 hasta el 11% ($P = 0{,}02$).[163] Con las versiones genéricas del clopidogrel, cuya aparición estaba prevista en muchos países para 2012, se espera una mejora global del cumplimiento.

TABLA 9-6 Medidas generales

FACTOR DE RIESGO	OBJETIVO/VALOR RECOMENDADO
Abstinencia del tabaco	Cese total, evitación de la exposición secundaria
Control del peso	Índice de masa corporal de 18,5-24,9 kg/m^2; perímetro de la cintura < 102 cm (hombres), <88 cm (mujeres)
Ejercicio	Ejercicio aeróbico diario durante ≥ 30 min, como mínimo tres o cuatro veces por semana*
Dieta	7% o menos de las calorías totales provenientes de la grasa saturada, ≤200 mg/día de colesterol
	Incremento del consumo de vegetales y fruta frescos, pescados ricos en ácidos grasos ω-3, cereales integrales, fibra soluble
Control del colesterol	LDL-C sustancialmente < 100 mg/dl, colesterol no asociado a HDL sustancialmente < 130 mg/dl, triglicéridos < 200 mg/dl
Control de la presión arterial	<130/85 mmHg (<130/80 mmHg en caso de diabetes o nefropatía crónica), restricción moderada del sodio
Tratamiento de la diabetes	Hemoglobina glucosilada < 7%
Depresión/ansiedad	Evaluación del estado psicosocial, remisión adecuada para apoyo y/o terapia

*La pauta óptima es diaria.
HDL-C, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; *LDL-C,* colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.
Modificado de Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). 2002. Disponible en: http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable/pdf.

El tratamiento anticoagulante oral en el momento del alta se aconseja a los pacientes con fibrilación auricular o un trombo en el ventrículo izquierdo y parece razonable en caso de disfunción del ventrículo izquierdo o de anomalías regionales y extensas de la movilidad parietal.[2,106] Se recomienda una monitorización más frecuente del paciente, cuando se combine la warfarina con un antiagregante. La actualización de las recomendaciones de la ACCF/AHA de 2011 se centra ahora específicamente en el mayor riesgo de sangrado de los pacientes tratados con warfarina más la biterapia antiagregante, y propone que los pacientes y los clínicos vigilen de cerca los signos y síntomas de sangrado, en particular digestivo, estableciendo un listón bajo para la evaluación médica en caso de hemorragia.[166] Como medida para mitigar el riesgo de hemorragia, una alternativa preferible, en lugar de administrar dosis altas, podría ser el uso de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (75 a 81 mg/día) junto con la administración de warfarina hasta alcanzar un índice internacional normalizado (INR) de entre 2 y 2,5, sobre todo si se precisa un segundo antiagregante (p. ej., tras la colocación de una endoprótesis).

Los IECA deben administrarse de manera indefinida a los pacientes con un SCA-SEST más ICC, una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 40%, hipertensión, o diabetes, a menos que exista alguna contraindicación.[2,106] Si el paciente no muestra tolerancia a los IECA, se puede administrar un antagonista del receptor de angiotensina (ARA). El bloqueo prolongado de los receptores de aldosterona se recomienda a los pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min y un valor normal de potasio, que reciben tratamiento con IECA o ARA y presentan algunos de los factores clínicos citados más arriba.[2] La importancia de los IECA y de los ARA está menos clara, pero las guías actuales señalan que esta combinación se podría plantear ante pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática persistente con disfunción del ventrículo izquierdo refractaria al tratamiento convencional con uno de estos preparados.[2]

Bloqueo β y control de la presión arterial

Los β-bloqueantes se aconsejan a todos los pacientes si no existe ninguna contraindicación absoluta (v. anteriormente «Medicación antiisquémica»).[2,106] La dosis se ajustará, según la necesidad, para controlar la angina y la presión arterial; el valor de presión recomendado es <130/80 mmHg. La investigación revela que los médicos no suelen ajustar los β-bloqueantes a los valores recomendados,[167] lo que limita su eficacia. Entre aquellos con una insuficiencia moderada o grave del ventrículo izquierdo, la dosis se debe subir gradualmente para evitar el deterioro de la insuficiencia cardíaca.[2]

Tratamiento del colesterol y abstinencia del tabaco

El objetivo principal del control del colesterol en casos de SCA consiste en obtener cifras del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) considerablemente inferiores a 100 mg/dl y, en condiciones ideales, a 70 mg/dl.[168] En dos estudios de tratamiento hipolipemiante intensivo se observó que, cuando las LDL disminuían por debajo de 70 mg/dl, se producía una regresión de la EAC (de acuerdo con la ecografía intravascular) después del SCA.[169,170] Para reducir el LDL-C de los pacientes con valores inferiores a 100 mg/dl se prefiere el uso de estatinas, como medida inicial, antes del alta; sin embargo, si el paciente presenta un LDL-C superior a 100 mg/dl, a veces hay que combinar las estatinas con otros hipolipemiantes (p. ej., 10 mg de ecetimiba al día, secuestradores de los ácidos biliares o ácido nicotínico). Otro objetivo esencial es reducir el colesterol no asociado a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), es decir, el valor del colesterol total menos el colesterol de las HDL hasta una cifra considerablemente inferior a 130 mg/dl.[171] Si la concentración de triglicéridos oscila entre 200 y 499 mg/dl tras emprender el tratamiento reductor de LDL-C, se puede agregar un fibrato o ácido nicotínico. Si las cifras de triglicéridos son más altas (es decir, valores en ayunas > 500 mg/dl), antes de iniciar el tratamiento reductor de LDL-C se planteará el uso de un fibrato o de ácido nicotínico.

Pese a que los médicos han aceptado ampliamente el uso de hipolipemiantes poco después del SCA –el 89% de los pacientes del registro Medications Applied and Sustained over Time (MAINTAIN) recibían un hipolipemiante en el momento del alta[172]–, las dosis aplicadas suelen ser excesivamente bajas y no proporcionan los objetivos más rigurosos recomendados a los pacientes con un SCA. Así, por ejemplo, los datos de los registros Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE) y Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network (ACTION) revelaron que tan solo el 37% de los pacientes con valores de LDL-C superiores a 100 mg/dl habían subido la dosis de estatina en el momento del alta y que la inmensa mayoría (70%) de los enfermos no alcanzaban el valor de LDL-C más riguroso (menos de 70 mg/dl).[172] Un paso importante en la consecución de estos objetivos se desprende de la representación cada vez mayor de regímenes más potentes (p. ej., 40 a 80 mg de atorvastatina, 20 a 40 mg de rosuvastatina, o la combinación de una estatina más ecetimiba cada día), que se prescribieron solo al 38% de los pacientes ingresados con SCA, según un análisis del registro Get With the Guidelines en la EAC.[173]

El estudio Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT)-TIMI 22[174] proporciona un respaldo considerable al tratamiento estatínico intensivo después del SCA; en él, se asignaron al azar 40 mg de pravastatina u 80 mg de atorvastatina al día en los primeros 10 días después del SCA a 4.162 pacientes ingresados y vigilados durante una media de 24 meses. La dosis de 80 mg de atorvastatina redujo la mediana de LDL-C aún más (62 frente a 95 mg/dl; $P < 0{,}001$), y el 16% de los enfermos experimentaron episodios CV mayores o fallecieron en los 2 años siguientes ($P = 0{,}005$). Curiosamente, la disminución de los episodios clínicos se manifestó muy pronto, en los 30 primeros días del inicio del tratamiento,[175] y se constataron asimismo descensos en la insuficiencia cardíaca, con independencia de la disminución del número de reinfartos.[176] El tratamiento estatínico intensivo después del SCA pareció beneficiar incluso a los pacientes con valores basales de LDL-C tan bajos como 66 mg/dl.[177]

Un corolario importante de PROVE-IT TIMI 22 es que los antiinflamatorios se asocian, en la fase aguda, a mejores resultados clínicos y que este tipo de efecto pleótropo podría explicar, en parte, los beneficios tempranos ya expuestos y no mediados por la isquemia. De acuerdo con un análisis retrospectivo, los enfermos que alcanzaron una proteína C reactiva (PCR) menor de 2 mg/l presentaban tasas más bajas de episodios que aquellos con cifras más altas de PCR, al margen del LDL-C obtenido (fig. 9-11).[178] La confirmación prospectiva de la relación entre

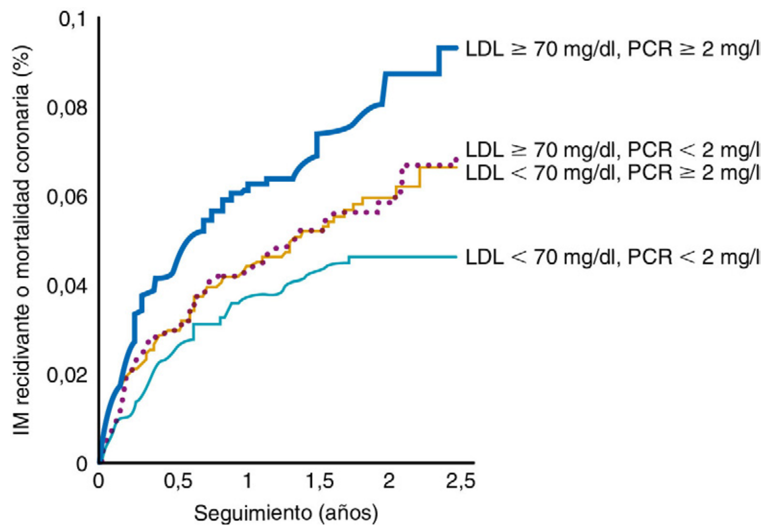


FIGURA 9-11 Valores obtenidos de las lipoproteínas de baja densidad *(LDL)* y de la proteína C reactiva de alta sensibilidad *(PCRas)* en el estudio Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 22.[178] Los valores conseguidos de LDL y PCRas, estratificados por las cifras de corte de 70 mg/dl y 2 mg/l, respectivamente, establecieron cuatro grupos de pacientes. Las tasas de acontecimientos resultaron máximas en el grupo con LDL «altas» y PCRas «alta»; el mínimo se observó en el grupo con LDL «bajas» y PCRas «baja»; *as,* alta sensibilidad; *IM,* infarto de miocardio.

la consecución del objetivo dual y la mejora de los resultados clínicos se está verificando en los estudios actuales como Improved Reduction of Outcomes: Vitorin Efficacy International Trial (IMPROVE IT),[179] donde se compara la asociación de simvastatina más ecetimiba frente a la monoterapia con simvastatina en 18.057 pacientes ingresados por SCA y estabilizados en los 10 primeros días. Este estudio proporcionará una información esencial sobre la seguridad y eficacia de la ecetimiba y la utilidad del descenso adicional de las LDL hasta 50-55 mg/dl; esta cifra es mayor de la obtenida en los grandes estudios previos después del SCA.

El metaanálisis de 13 estudios sobre 17.963 pacientes durante los 14 primeros días de ingreso hospitalario por SCA reveló un descenso del 16% en el riesgo de episodios CV, que se inició en los primeros 4 meses después del comienzo del tratamiento intensivo y temprano con estatinas (fig. 9-12).[180] El mecanismo que subyace a este beneficio temprano aún se ignora, pero es posible que obedezca, en parte, al efecto favorable y rápido sobre la inmunomodulación –en concreto, descensos de la producción del factor de necrosis tumoral α y del interferón γ por los linfocitos T estimulados en las primeras 72 h después del tratamiento con 20 mg de rosuvastatina[181].

La letra C (de cigarrillos) de la regla ABCDE recuerda, también, al profesional sanitario que debe preguntar al paciente por el consumo de tabaco. Al parecer, la legislación para prohibir el tabaco en determinados ámbitos ha reducido los ingresos hospitalarios por SCA;[182] así pues, hay que animar vivamente a los pacientes y a los familiares para que los primeros abandonen este hábito. Hay que evitar la exposición al humo ambiental del tabaco en el trabajo y en el domicilio; de hecho, la exposición pasiva al tabaco puede desencadenar un SCA.[183] Entre las medidas prácticas, que pueden tomar todos los médicos, se encuentra el análisis de la voluntad del paciente para dejar de fumar, el asesoramiento y la elaboración de un plan para abandonar el hábito, que puede incluir el tratamiento farmacológico (p. ej., reposición nicotínica, bupropión), o la remisión a programas especializados. La ACCF/AHA recomienda un plan escalonado, conocido como *Five A Strategy –Ask, Advise, Assess, Assist,* and *Arrange* (estrategia de las cinco A: preguntar, aconsejar, evaluar, ayudar y citar)–.[2]

Tratamiento de la diabetes y dieta

El objetivo del control de la diabetes es lograr una hemoglobina glucosilada inferior al 7% (las demás recomendaciones para los enfermos diabéticos se indican más adelante en este capítulo). Se aconseja una dieta que limite la grasa saturada y el colesterol, pero que contenga abundante pescado con ácidos grasos ω-3, vegetales y cereales integrales hasta alcanzar un índice de masa corporal (IMC) de 18,5 a 24,9 kg de peso corporal/m^2 de talla.[83] Hay que medir, durante la exploración, el perímetro de la cintura; todo valor elevado (>102 cm en los hombres y >88 cm en las mujeres) obliga a adoptar medidas generales y a plantear estrategias de tratamiento del síndrome metabólico. En cada una de las visitas, el profesional sanitario aconsejará sistemáticamente el mantenimiento o la disminución de peso a través de programas

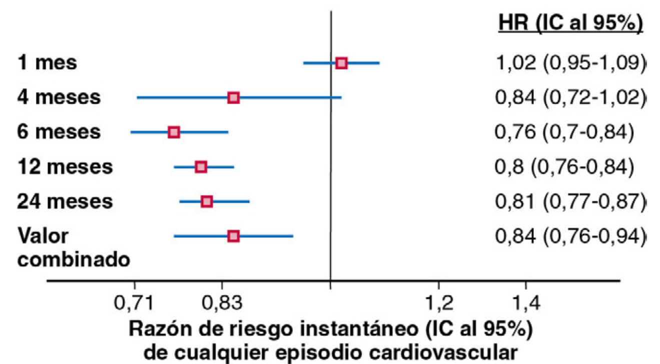


FIGURA 9-12 Metaanálisis del tratamiento estatínico temprano e intensivo del síndrome coronario agudo *(SCA).* Este régimen, comparado con el placebo o con una dosis baja de estatina, redujo, a los 4 meses, el riesgo de los episodios cardiovasculares globales de 17.963 pacientes, de acuerdo con un análisis de 13 estudios de pacientes ingresados durante 14 días después de un SCA. Las estimaciones situadas a la izquierda de la línea de la unidad favorecen al tratamiento estatínico intensivo y las de la derecha al control. *HR,* razón de riesgo instantáneo; *IC,* intervalo de confianza. *(Tomado de Giugliano RP, Braunwald E. The year in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome.* J Am Coll Cardiol *2007;50:1386-1395.)*

equilibrados de ejercicio físico, restricción de las calorías y medidas conductuales formales, según proceda en cada caso. El objetivo inicial de adelgazamiento ha de proponer un descenso del 10% frente al valor basal; en cuanto se logre, se podrá intentar un nuevo adelgazamiento tras una nueva evaluación. Por desgracia, el seguimiento del asesoramiento conductual (dieta, ejercicio y abstinencia del tabaco) después del síndrome coronario es muy escaso, y menos de un tercio de los pacientes cumplen las tres recomendaciones.[184]

Ejercicio

Todos los pacientes deberían practicar ejercicio de 30 a 60 min al día, a ser posible todos los días de la semana, pero, como mínimo, 5 días. Esta actividad se completará con un incremento de ejercicios cotidianos, como caminar durante las pausas laborales, cuidar del jardín o realizar las tareas domésticas.[2] A los pacientes con varios factores de riesgo modificables y a aquellos que precisen supervisión del programa de ejercicios se les debe remitir a una unidad de rehabilitación cardíaca y a unidades con programas de prevención secundaria. La escasa tasa (56%) de remisión para rehabilitación cardíaca en una amplia encuesta estadounidense[185] subraya que se necesita prestar más atención a esta recomendación de clase I.[2]

Vacuna antigripal

La modificación de la regla nemotécnica anterior para incluir una «G» de la vacuna contra la «gripe» permite incorporar una de las recomendaciones más recientes de la guía para el SCA. Hoy, se respalda extensamente el uso de la vacuna antigripal, después de que se haya obtenido un descenso de los episodios CV posteriores al SCA con esta medida.[186]

Síndrome cardíaco X

El término *síndrome cardíaco X*, o dicho de forma más simple, síndrome X, fue introducido en 1973 por Kemp[187] en un editorial donde se comentaba un estudio sobre la respuesta ECG y hemodinámica a la estimulación auricular de pacientes con dolor torácico y una angiografía coronaria normal.[188] Un subgrupo curioso de pacientes, denominado X, presentaba una función normal del ventrículo izquierdo, a pesar de cambios isquémicos característicos en el ECG y una mayor producción miocárdica de lactato, compatibles con una isquemia de miocardio. Las tres características de esta entidad clínica son: 1) molestias anginosas con el esfuerzo; 2) descenso del segmento ST durante la prueba de esfuerzo en cinta sin fin, y 3) ausencia de EAC obstructiva, que incluye la falta de signos de espasmo espontáneo o inducible.[189,190] Cerca del 25% de los pacientes con un SCA del estudio Clopidogrel and Acetyl Salicylic Acid in Bypass Surgery for Peripheral Arterial Disease (CASPAR)[191] no presentaban ninguna lesión responsable, y casi la mitad manifestaron alteraciones isquémicas del segmento ST después de la aplicación intracoronaria de acetilcolina, lo que hace pensar que la disfunción endotelial y las alteraciones morfológicas coronarias desempeñan una importante misión etiológica en el SCA.

Pese a la ausencia de consenso sobre la definición concreta del síndrome cardíaco X (p. ej., algunas definiciones no exigen la presencia de alteraciones isquémicas del ECG durante el ejercicio) y a los diversos mecanismos patógenos de este trastorno, incluimos el síndrome cardíaco X en este capítulo, porque hasta un 15% de los enfermos con un SCA no presenta ningún signo hemodinámico de EAC en la angiografía convencional.[192] Aún más, el síndrome coronario X no debe confundirse con el *síndrome metabólico X*, que se define como un trastorno, en el que el enfermo debe reunir al menos tres de estos cinco criterios: 1) aumento del perímetro de la cintura; 2) elevación de los triglicéridos; 3) hipertensión; 4) elevación de la glucosa en ayunas, o 5) disminución de HDL.[139] Un número reducido de enfermos presentan manifestaciones de ambos síndromes.

Los dos mecanismos patógenos principales que supuestamente justifican el síndrome cardíaco X son la disfunción microvascular coronaria[193] y una sensibilidad anómala al dolor de origen cardíaco; en un mismo sujeto puede haber un solo elemento o ambos.[194] La presencia de disfunción microvascular se sustenta en estudios, en los que se ha observado una alteración en la vasodilatación arterial dependiente del endotelio, incluidos la hiperreactividad y los espasmos arteriales coronarios en algunos casos; cifras anómalas de los mediadores metabólicos/hormonales del tono vascular (producción disminuida de óxido nítrico, carencia de estrógenos, liberación de los péptidos endógenos neuropéptido Y y endotelina 1); aumento de la sensibilidad a la estimulación simpática con incremento del tono simpático, y constricción prearteriolar y/o vasoconstricción coronaria en respuesta al ejercicio que pueden deberse, en parte, a una mayor agregabilidad plaquetaria.[195,196] El hecho de que las cifras de PCR se eleven en el síndrome cardíaco X[197] y que esta se haya relacionado con la disfunción endotelial[198] constituye una prueba más de la importancia de la disfunción microvascular coronaria como mecanismo potencial.

La sensibilidad anómala al dolor de origen cardíaco es un mecanismo no isquémico que parece operar también en un porcentaje sustancial de enfermos con el síndrome cardíaco X. Se ha detectado en los estudios un incremento de la percepción dolorosa,[199] una respuesta dolorosa exagerada a la adenosina, la liberación anómala de potasio intersticial y la activación de la parte anterior derecha de la corteza insular, lo que podría motivar una disfunción neural.[200] También se ha propuesto que la disfunción microvascular y la percepción anómala del dolor actúan como anomalías independientes y que, en algunos casos, el síndrome cardíaco X solo se manifiesta por la presencia de disfunción microvascular coronaria entre los pacientes con una mayor percepción del dolor de origen cardíaco.[196]

Cuadro 9-5 Recomendaciones para el tratamiento del síndrome cardíaco X

Clase I

1. Modificación de los factores de riesgo
2. Tratamiento farmacológico con nitratos, β-bloqueantes y antagonistas del calcio, solos o en combinación (peso de la evidencia B)

Clase IIb (si los síntomas persisten a pesar de aplicar las recomendaciones de la clase I)

1. Se puede plantear el uso de imipramina o aminofilina (peso de la evidencia C).
2. Se puede considerar la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (peso de la evidencia B).
3. Se puede plantear la estimulación de la médula espinal (peso de la evidencia B).

Modificado de Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:e426-e579.

Un paso primero y fundamental del plan terapéutico es tranquilizar al enfermo, dado el excelente pronóstico a medio plazo observado desde hace muchos años. No obstante, los datos más recientes del estudio Woman's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) cuestionan esta declaración sobre el pronóstico benigno de las mujeres con un síndrome cardíaco X: la tasa de mortalidad CV o de infarto de miocardio no mortal a los 4 años representó el 9,4%, a pesar de la presencia de una EAC no obstructiva.[201] Es más, los costes del tratamiento indefinido se aproximan a los de las mujeres con una enfermedad coronaria de tres vasos, dada la necesidad de un tratamiento intensivo a largo plazo.[202]

Los tratamientos para prevenir la angina suelen pertenecer a una de estas cuatro grandes categorías: 1) antiisquémicos; 2) fármacos que mejoran la función endotelial; 3) analgésicos, y 4) medidas generales o conductuales.[203] El cuadro 9-5 resume los tratamientos recomendados en la guía actualizada sobre AI/IMSEST de ACC/AHA de 2011.[2] Los datos más amplios respaldan el uso de β-bloqueantes como primera medida; en los estudios se ha apreciado una reducción del dolor torácico, del descenso del segmento ST inducido por el ejercicio y de los episodios de isquemia silente (monitorización ECG continua), así como una mejora de la microcirculación y de la calidad de vida. Los datos de los estudios clínicos también han respaldado (de forma desigual) la utilidad de los nitratos y de los AC, en particular para disminuir la angina inducida por el ejercicio y las alteraciones isquémicas del segmento ST. El nicorandil,[204] un abridor de los canales de potasio sensible al trifosfato de adenosina (ATP), que también posee efectos similares a los nitratos, y la trimetacidina,[205] un inhibidor de la fosforilación oxidativa que desvía la producción de energía de los ácidos grasos libres hacia la oxidación de la glucosa, se han asociado asimismo a una mejoría de la tolerancia al esfuerzo, mientras que el efecto de los α-bloqueantes y la aminofilina se limita, al parecer, a casos selectos.

Dado que las alteraciones en la función endotelial de la microcirculación coronaria, que determinan una reserva de flujo insuficiente, parecen contribuir de manera decisiva al síndrome cardíaco X de algunos enfermos, se han ensayado, con un éxito discreto, tratamientos para mejorar la función endotelial. En un estudio controlado con placebo, la pravastatina (40 mg/día) mejoró la dilatación mediada por el flujo en la arteria braquial, la duración del ejercicio y el tiempo hasta la isquemia de pacientes con síndrome cardíaco X.[206] En un estudio de asociación entre IECA y estatinas se propuso que estos fármacos mejoran la función endotelial y la calidad de vida en el síndrome cardíaco X y pueden actuar reduciendo el esfuerzo oxidativo, medido por la actividad de la superóxido dismutasa, de la pared vascular.[207] A pesar de la mejora en la motilidad coronaria dependiente del endotelio de algunas mujeres posmenopáusicas con el síndrome cardíaco X, la estrogenoterapia suscita controversia, sobre todo a la vista del mayor riesgo de episodios vasculares descrito en estudios aleatorizados de sustitución hormonal.[208]

Cuando los antiisquémicos y las estatinas no controlan los síntomas, se recomienda ensayar un tratamiento analgésico, dada la alteración en la percepción del dolor somático y visceral por algunos enfermos

con síndrome cardíaco X. La imipramina redujo el dolor torácico en los estudios controlados con placebo, incluidos los estudios con un tratamiento antiisquémico concomitante de fondo[209] o sin él.[210] La vigilancia de los efectos secundarios –mareos, sequedad de boca y estreñimiento– es necesaria, pues estos merman la calidad de vida.[209] Las técnicas de electroestimulación, como la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea[211] y la estimulación de la médula espinal,[212] han reducido los síntomas en los estudios sobre pacientes con angina de pecho y una angiografía coronaria normal. Así pues, este tratamiento puede plantearse en pacientes con una angina refractaria a diversos medicamentos. El entrenamiento físico mejora la capacidad de esfuerzo y aplaza el inicio de la angina inducida por el ejercicio, sobre todo entre pacientes faltos de forma.[213] Las medidas conductuales cognitivas estructuradas, en particular si se instituyen poco después del diagnóstico, ayudan a reducir el dolor torácico y la morbilidad psíquica asociada al síndrome cardíaco X.[214-217]

Dada la heterogeneidad de los pacientes diagnosticados de un síndrome cardíaco X se recomienda un enfoque individualizado, caso a caso, para tratar de obtener un control sintomático óptimo, empleando varias disciplinas en caso de necesidad. Es importante que el médico sepa apreciar, de una manera amable, el impacto adverso que los enfermos suelen experimentar en su calidad de vida. En la figura 9-13 se describe un método escalonado y en gran parte empírico, a la espera de nuevos datos de los estudios aleatorizados.

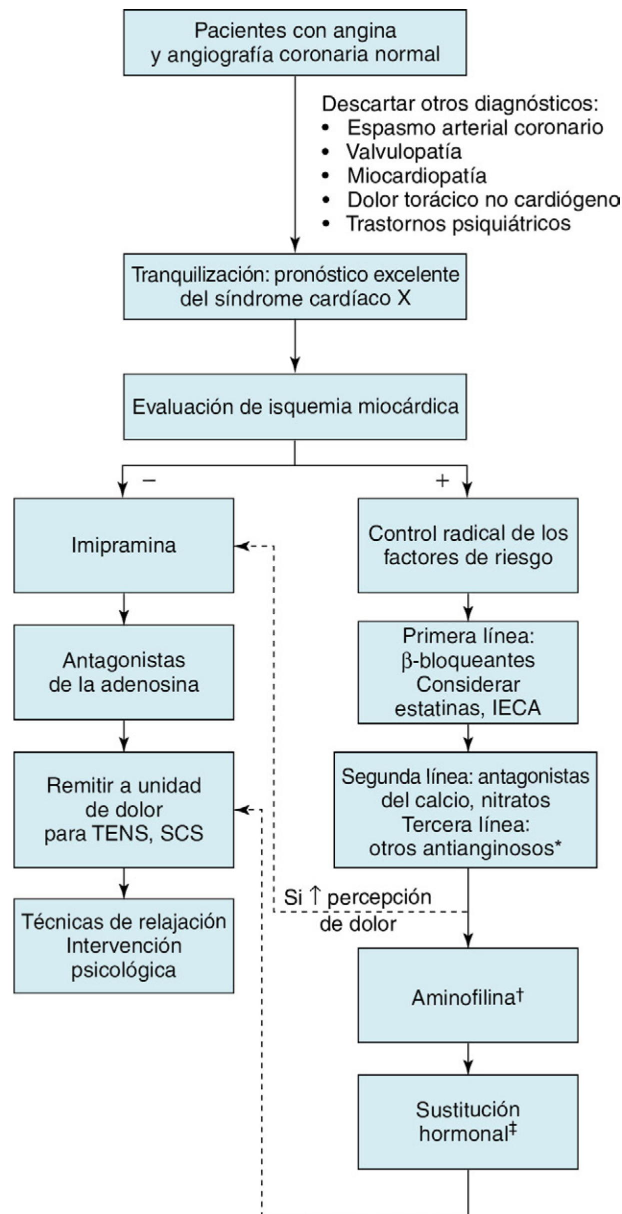


FIGURA 9-13 Abordaje escalonado para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con síndrome X. *Nicorandil, trimetacidina. †Sobre todo, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma o disnea inexplicables asociados. ‡Considerar únicamente en las mujeres posmenopáusicas, si no hay contraindicaciones; hay que sopesar el mayor riesgo potencial de complicaciones trombóticas. *IECA,* inhibidores de la enzima conversora de angiotensina; *SCS,* estimulación de la médula espinal; *TENS,* estimulación nerviosa eléctrica transcutánea.

Cocaína y metanfetaminas

El consumo de cocaína produce un importante aumento del tono simpático, al bloquear la recaptación sináptica de la noradrenalina por las neuronas preganglionares. El consumo de cocaína incrementa la isquemia miocárdica y el riesgo de infarto a través de varios mecanismos, como el aumento de la MVO_2, el descenso del aporte miocárdico de oxígeno y la aceleración de la ateroesclerosis y la trombosis.[218] La demanda de oxígeno aumenta a consecuencia de la taquicardia, la mayor contractilidad del miocardio y la mayor tensión parietal (efectos β-adrenérgicos), mientras que el aporte se ve limitado por la vasoconstricción (efectos α-adrenérgicos), lo cual determina un importante desequilibrio entre el aporte y la demanda. No obstante, la toxicidad CV no se limita a estos efectos dinámicos. La cocaína también daña el endotelio, favorece la activación y la agregación plaquetarias y reduce el inhibidor del activador del plasminógeno.[218] El riesgo máximo de los episodios ocurre cuando las concentraciones sanguíneas de cocaína alcanzan un máximo y se manifiestan sus efectos sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial, pero estos mecanismos fisiopatológicos diferentes explican que los enfermos que consumen cocaína continúen experimentando un mayor riesgo de episodios de isquemia cardíaca, una vez que las cifras de cocaína han disminuido. La fisiopatología y la presentación clínica de los episodios secundarios al consumo de metanfetaminas son muy parecidas, de modo que las recomendaciones de las actuales guías terapéuticas resultan idénticas cuando se ingiere cualquiera de estos dos estimulantes (cuadro 9-6).

El consumo frecuente de cocaína entre los pacientes que acuden a los servicios de urgencia con dolor torácico y las diferencias entre el tratamiento de la isquemia coronaria inducida por la cocaína y la no inducida obligan al profesional sanitario a estar atento al consumo en todos los casos. La administración de bloqueantes selectivos de los receptores β-adrenérgicos puede exacerbar la vasoconstricción coronaria en los consumidores de cocaína, al crear un exceso relativo de estimulación β-adrenérgica. Por eso, se desaconseja el uso de β-bloqueantes selectivos, a diferencia de los α- y β-bloqueantes mixtos como medida de primera línea frente a la isquemia miocárdica asociada a la cocaína.[218]

El vasoespasmo relacionado con la cocaína revierte con el verapamilo, la nitroglicerina y los α-bloqueantes, como la fentolamina. Los nitratos, los AC y las benzodiacepinas suelen considerarse un tratamiento de primera línea de la isquemia asociada a la cocaína.[83] No obstante, el clínico ha de recordar que no es infrecuente la trombosis coronaria con el consumo de cocaína y que debe administrarse ácido acetilsalicílico y otras medidas antitrombóticas. Ante una isquemia refractaria, sobre todo si se acompaña de una elevación persistente del segmento ST a pesar del uso de nitratos y AC, se aconseja el cateterismo cardíaco y la intervención percutánea.[83] No se recomienda la angiografía coronaria a los pacientes con dolor torácico tras el consumo de cocaína o metanfetaminas si el ECG, incluido el de la prueba de esfuerzo, y los biomarcadores cardíacos son normales.

De acuerdo con un análisis prospectivo de 8 años sobre pacientes con SCA ingresados en la unidad coronaria de un hospital universitario de Barcelona, España, el 12% de los enfermos refería una historia de consumo de cocaína con una prevalencia creciente a lo largo del tiempo: desde el 7% en 2001 hasta el 22% en 2008 ($P = 0{,}04$).[219] Las tasas de consumo previo de cocaína y el consumo ligero de cocaína entre los pacientes menores de 30 años resultó más de cuatro veces superior al de los pacientes mayores. El consumo de cocaína se asoció a infartos más extensos, fracciones de eyección más bajas y una mortalidad intrahospitalaria 10 veces mayor (8,3 frente a 0,8%; $P = 0{,}03$); por eso, es importante realizar una historia clínica cuidadosa y colocar el listón bajo para solicitar el análisis de tóxicos en orina, sobre todo entre los pacientes más jóvenes que acuden al médico con un SCA.

Cuadro 9-6 Recomendaciones terapéuticas para los pacientes con dolor torácico isquémico tras el consumo de cocaína o metanfetamina

Categoría I: pacientes con elevación o descenso del segmento ST

Nitroglicerina por vía sublingual o intravenosa (peso de la evidencia C)
Antagonistas del calcio por vía intravenosa u oral (peso de la evidencia C)

Categoría IIa: pacientes con ECG normal o con descenso mínimo del segmento ST

Nitroglicerina (peso de la evidencia C)
Antagonistas del calcio por vía oral (peso de la evidencia C)

Categoría IIb

Se puede proceder a un bloqueo combinado de los receptores α- y β-adrenérgicos (p. ej., labetalol) en los pacientes con hipertensión o taquicardia si se administra nitroglicerina y/o un antagonista del calcio en la hora previa (peso de la evidencia C).

ECG, electrocardiograma.
Modificado de Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:e426-e579.

Diabetes mellitus

La mortalidad por cardiopatía entre los diabéticos adultos es de dos a cuatro veces mayor que la de los adultos no diabéticos.[220] Casi dos tercios de los diabéticos mueren por algún tipo de cardiopatía o angiopatía,[220] por lo que resulta imprescindible evaluar y tratar con atención a los enfermos diabéticos con un SCA-SEST.

Más de una cuarta parte de los pacientes con SCA-SEST del registro Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) sufrían diabetes.[221] Los enfermos diabéticos tendían a presentar más comorbilidad, del tipo de edad avanzada, EAC conocida, hipertensión, obesidad e historia de insuficiencia cardíaca pero fumaban, en conjunto, menos. Sin embargo, tras el ajuste multivariable, la diabetes, por sí sola, motivó un incremento, de entre el 20 y el 30%, en el riesgo de muerte y complicaciones isquémicas.[222] Este hallazgo se confirmó en un análisis extenso y más reciente de los estudios TIMI.[223] Aun las formas más leves de alteración metabólica de la glucosa se han relacionado con un mayor riesgo CV. El 25% de los enfermos ingresados con un SCA presentaba un síndrome metabólico, de acuerdo con una encuesta nacional israelí, y su tasa ajustada de mortalidad era el doble al cabo de 1 año.[224]

Los tratamientos conservadores del SCA-SEST están indicados, tanto en los enfermos diabéticos como no diabéticos; hay que prestar atención adicional al control de la glucemia. El cuadro 9-7 resume cuatro recomendaciones fundamentales de una declaración científica de la AHA sobre el control de la hiperglucemia en los pacientes con SCA.[225]

Cuadro 9-7 Recomendaciones para el tratamiento de la hiperglucemia

1. Mida las concentraciones plasmáticas de todos los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo.
2. Vigile de cerca la glucosa y plantee un control intensivo de la misma con insulina por vía intravenosa si las cifras de glucosa en la UVI exceden de 180 mg/dl.
3. Mantenga las concentraciones de glucosa < 180 mg/dl con la insulina por vía subcutánea fuera de la UCI.
4. Determine la intensidad de la alteración metabólica después del alta entre los pacientes sin antecedentes de diabetes mellitus que hayan manifestado hiperglucemia durante el ingreso a consecuencia de un síndrome coronario agudo.

UCI, unidad de cuidados intensivos.
Modificado de Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2008;117:1610-1619.

Aún más importante, ha variado el intervalo recomendado de glucosa (objetivo preprandial < 110 mg/dl, glucosa máxima < 180 mg/dl), y en las últimas guías se recomienda específicamente evitar la hipoglucemia, dada su asociación con una mayor mortalidad.[166]

Los enfermos diabéticos se benefician de la estrategia invasiva temprana igual que los no diabéticos, según los estudios FRISC II[226] y TACTICS-TIMI 18.[227] Por eso, el grupo que actualizó la guía ACCF/AHA de 2011[2] añadió la diabetes a la lista de criterios generales de preferencia de la estrategia invasiva temprana. La evolución a largo plazo de los enfermos diabéticos después de la revascularización es peor que la de los no diabéticos, sobre todo después de la ICP,[228] puesto que corren más riesgo de reestenosis y progresión de las lesiones no responsables. El uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa y de endoprótesis coronaria parece beneficiar, en particular, a los diabéticos sometidos a ICP.[229] En concreto, los inhibidores plaquetarios más potentes podrían estar indicados en pacientes diabéticos con concentraciones basales elevadas de glucosa, ya que la disfunción plaquetaria es más intensa en estos casos.[230]

En cuanto a la revascularización, el uso de la arteria mamaria interna como derivación arterial coronaria se prefiere a la intervención percutánea en los enfermos diabéticos con lesión de varios vasos,[231] aunque se precisan estudios complementarios con tratamientos más recientes (p. ej., endoprótesis liberadoras de fármacos, tienopiridinas) para conocer la utilidad óptima de la intervención percutánea sobre varios vasos coronarios en un sujeto diabético. La intervención percutánea se considera una estrategia de revascularización razonable para los enfermos con lesión de un vaso e isquemia inducible.

Por desgracia, la hemoglobina A1c no se mide durante la estancia de cerca de un tercio de los enfermos diabéticos ingresados por SCA-SEST.[232] Además, entre los evaluados, como mínimo, el 60% presenta un control nada óptimo (es decir, una hemoglobina A1c > 7%). La oportunidad para mejorar la atención de los pacientes diabéticos con SCA es grande.

Ancianos

La prevalencia de la EAC aumenta con el envejecimiento y, por este motivo, el número de ancianos con enfermedad coronaria es mayor que el de otros grupos. Se ha señalado que el 35% de los enfermos con AI/IMSEST tienen más de 75 años, y el 11%, más de 85.[233] A pesar de la carga del riesgo para los pacientes ancianos, los tratamientos basados en la evidencia son infrautilizados por este grupo etario.[234-236]

Todos los aspectos del diagnóstico y tratamiento de los ancianos con un SCA-SEST se ven modificados por la comorbilidad médica y cardíaca, más habitual, de estas personas. Los factores de riesgo y los cambios fisiológicos también influyen en el tratamiento de los ancianos con SCA-SEST. Estas personas acuden más veces al médico con síntomas atípicos de SCA, como disnea y confusión,[237] y la probabilidad de que presenten una causa no coronaria, como hipertensión, hipertrofia miocárdica o disfunción diastólica, es mayor que entre los sujetos más jóvenes.[238] Las alteraciones de las funciones hepática y renal explican, asimismo, los cambios metabólicos y una menor depuración de los medicamentos; por eso, los ancianos suelen mostrar una menor distensibilidad arterial, lo que eleva la poscarga cardíaca y reduce la respuesta simpática β.[239] Estos factores, sumados a la polifarmacia, elevan el riesgo de interacción medicamentosa y de efectos secundarios en la tercera edad. Además, estos enfermos suelen presentar, en más ocasiones, síntomas atípicos de AI/IMSEST, por ejemplo disnea o ICC, como consecuencia de la elevación exagerada de las presiones ventriculares;[240] así pues, para diagnosticar la AI/IMSEST en la tercera edad, se requiere mucha atención.

Como recomendación genérica para el tratamiento farmacológico de la AI/IMSEST de los ancianos se admiten las pautas dadas a los pacientes más jóvenes, sabiendo y previendo que el perfil de efectos secundarios es mayor entre la población senil.[241] No obstante, se precisa una mayor cautela en la dosificación y vigilancia de los efectos secundarios. Así, por ejemplo, las personas mayores son más propensas a los efectos hipotensores exagerados de la nitroglicerina.[242] También presentan una menor respuesta a los estímulos adrenérgicos y un descenso en la conducción por el nódulo AV; por eso, su respuesta a los β-bloqueantes no siempre es previsible. La prevalencia de la insuficiencia renal en la tercera edad es alta, hecho de gran relieve, aun en el seno de una creatinina sérica aparentemente normal. Hay

que efectuar un cálculo específico del aclaramiento de creatinina o de la tasa de filtración glomerular de los ancianos para orientar el tratamiento y dosificar los medicamentos que se depuran por los riñones, en particular las HBPM y los inhibidores de la GP IIb/IIIa, puesto que la sobredosis de estos medicamentos es más habitual en la tercera edad.[243]

Las decisiones relativas al tratamiento invasivo conservador también deben considerarse en el contexto de la edad del paciente. Los ancianos suelen mostrar una EAC más grave y podrían mejorar con la estrategia invasiva pero, a su vez, tienen casi siempre más enfermedades asociadas, que determinan una evolución desfavorable. Según los estudios observacionales, los ancianos son sometidos, en un número bastante menor, a angiografía coronaria y revascularización.[236,244] En los estudios se han obtenido resultados análogos, entre ancianos cuidadosamente programados, a los de los enfermos jóvenes;[245] sin embargo, en algunos se ha indicado una tasa menor de éxito de la intervención y un mayor número de complicaciones para las personas situadas en los extremos etarios,[246,247] incluido un aumento de los infartos de miocardio en el período que rodea la intervención.[248]

En la mayoría de los estudios clínicos no se ha abordado la cuestión concreta del tratamiento invasivo o conservador en la tercera edad. Se ha publicado un estudio prospectivo y aleatorizado de tratamiento invasivo o conservador en pacientes mayores de 75 años con EAC crónica, denominado Trial of Invasive Versus Medical Therapy in Elderly Patients (TIME).[249] Los pacientes sometidos a revascularización mostraron una tasa menor de episodios cardíacos adversos importantes a los 6 meses, y su estado sintomático mejoró, en comparación con el de los pacientes que recibieron una estrategia inicialmente conservadora. De acuerdo con el análisis del estudio TACTICS-TIMI 18,[250] los ancianos tratados mediante una vía invasiva obtienen un beneficio clínico mayor que las personas más jóvenes, si bien se compensa, en cierta medida, por la mayor tasa de hemorragia en la tercera edad. En el estudio FRISC II se apreció un patrón similar de riesgo y beneficio y la mayor parte del efecto beneficioso del tratamiento invasivo precoz se dio entre los enfermos mayores de 65 años.[141]

Como sucede con otros tratamientos, las tasas de acontecimientos adversos importantes tras la cirugía de revascularización coronaria, incluidos los episodios cerebrovasculares, aumentan de manera significativa en la tercera edad;[251] no obstante, los estudios observacionales indican una mejoría de los resultados clínicos entre los octogenarios operados, en comparación con aquellos que sufren una EAC igualmente grave pero que no se operan.[83]

La atención de los pacientes de la tercera edad con un SCA-SEST debe centrarse en los mismos factores que la de los pacientes más jóvenes. Dadas las diferencias fisiológicas y psicosociales, y en virtud de la mayor polifarmacia y comorbilidad, cada tratamiento debe sopesarse de manera específica a partir de los efectos adversos y las interacciones potenciales. Se prestará especial atención a la función renal y a las alteraciones en la depuración de los medicamentos y se planteará el ajuste posológico correspondiente. El profesional sanitario ha de reconocer los signos y síntomas de la depresión senil y aportar tratamiento. Además, la importancia de la fisioterapia y de la rehabilitación, para mantener la movilidad y fomentar la recuperación, es mayor en la tercera edad.[252]

En resumen, los datos conocidos señalan que, si se escoge bien a los pacientes ancianos, es muy probable que obtengan un beneficio sustancial de las estrategias de eficacia probada. Aparte de la comorbilidad que puede suponer una contraindicación, la edad avanzada debería considerarse una indicación para el tratamiento amplio del SCA-SEST y nunca una contraindicación.

Mujeres

La cardiopatía isquémica se ha considerado, tradicionalmente, una enfermedad de los hombres maduros, pero alrededor del 43% de los enfermos dados de alta por un SCA en un hospital estadounidense en el año 2003 eran mujeres.[253] En general, las mujeres diagnosticadas de un SCA-SEST precisan un tratamiento similar a los hombres, pese a la menor representación femenina en la literatura médica publicada sobre estudios clínicos, que sirve como evidencia principal para las guías terapéuticas. Existen una serie de observaciones fundamentales que deben recordarse con respecto a las mujeres. Las mujeres con un SCA-SEST suelen ser mayores que los hombres; la incidencia de la cardiopatía isquémica se retrasa aproximadamente un decenio, hasta la séptima década de la vida.[254] La presentación «característica» del SCA, de acuerdo con los estudios previos, fundamentalmente con varones, se diferencia de la presentación «característica» de las mujeres, más compleja y multifactorial.[255] Las causas no ateroescleróticas de angina, como la disfunción microvascular,[256] se dan más en las mujeres.

El estudio de las mujeres con biomarcadores, ECG, pruebas no invasivas y angiografía coronaria se asemeja al de los hombres, aunque vale la pena señalar algunos aspectos de interés. Las anomalías de la repolarización en un ECG en reposo predicen de forma poderosa e independiente los episodios de cardiopatía isquémica, la muerte y la ICC en las mujeres posmenopáusicas.[257,258] La prueba ECG de esfuerzo es menos específica en el sexo femenino; si se añade un estudio de imagen a la electrocardiografía de esfuerzo, mejora la precisión diagnóstica.[259,260] La etiología del SCA-SEST en las mujeres es más compleja y multifactorial, por lo que la incertidumbre diagnóstica es mayor; la evaluación de la información complementaria –como la carga de la placa, la reactividad vascular[261] y la capacidad funcional[262]– podría revestir una importancia relativamente mayor en las mujeres.[255] Como ocurre con los hombres, las mujeres con unos resultados de alto riesgo en las pruebas no invasivas precisan una angiografía coronaria, bien entendido que el riesgo de complicaciones hemorrágicas de las mujeres es más alto, en parte por su mayor edad, por su menor peso corporal y por las alteraciones de la función renal. Al igual que en los pacientes ancianos, las mujeres suelen tener un peso corporal menor, pueden presentar insuficiencia renal y corren especial riesgo de sobredosis con los medicamentos sujetos a depuración renal, como las HBPM o los inhibidores de la GP IIb/IIIa.[243]

Los motivos por los que suele aplicarse un tratamiento menos intensivo a las mujeres son posiblemente complejos y multifactoriales.[263] En cualquier caso, la infrautilización de tratamientos consolidados frente al SCA-SEST, con una elevada relación entre beneficio y riesgo (p. ej., ácido acetilsalicílico, estatinas), revela un sesgo sexual en el tratamiento,[264] que persiste a pesar de la publicación de numerosas guías de tratamiento durante el último decenio.[265]. Las mujeres con EAC son remitidas en menos ocasiones para angiografía coronaria y revascularización,[265] en parte por la menor extensión de la EAC epicárdica. Los estudios recientes han cuestionado el concepto de que las mujeres evolucionan peor que los hombres después del tratamiento invasivo.[147,266] El control de la obesidad y de la inactividad física puede revestir mucha importancia después del SCA-SEST, ya que estos factores contribuyen de manera independiente a la morbilidad y mortalidad de la ICC femenina.[267]

En resumen, de acuerdo con las guías, las mujeres con AI/IMSEST precisan un tratamiento similar al de los hombres, por lo que al estudio diagnóstico, farmacoterapia y evaluación del tratamiento invasivo se refiere.[2] Hay que prestar especial atención a la posología de los medicamentos para evitar una sobredosis de anticoagulantes. Las recomendaciones del tratamiento invasivo para las mujeres con características de alto riesgo se parecen a las de los hombres.

Nefropatía crónica

Las alteraciones crónicas de la función renal o nefropatía crónica se asocian a una mayor frecuencia de EAC[268] y a una evolución menos favorable del SCA.[269] La nefropatía crónica constituye un factor independiente de riesgo para la mortalidad y los episodios CV recidivantes tras el SCA; los enfermos hemodializados corren un riesgo particularmente alto.[2] En la mayoría de los estudios clínicos más importantes de naturaleza CV se ha descartado a los pacientes con nefropatía crónica moderada o grave, de modo que el sustento para las recomendaciones terapéuticas basadas en la evidencia es limitado. Los pacientes con nefropatía crónica suelen mostrar alteraciones de la función plaquetaria y propenden más a la sobredosis de la medicación anticoagulante;[243] por eso, el riesgo de complicaciones hemorrágicas es alto. Además, los enfermos con nefropatía crónica, pero sin enfermedad renal terminal, muestran un alto riesgo de nefropatía por contraste y de lesión renal aguda, que puede reducirse con los medios de contraste isoosmolares. Así pues, es importante reconocer la presencia de una nefropatía crónica durante el tratamiento de pacientes con AI/IMSEST para proceder a la dosificación correcta de los medicamentos y a una evaluación adecuada de los riesgos así como tratamiento mediante técnicas invasivas.[2]

BIBLIOGRAFÍA

1. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011;124:e574-e651.
2. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:e426-e579.
3. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non–ST-elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-842.
4. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000;101:2557-2567.
5. Jacobs DR Jr, Kroenke C, Crow R, et al. PREDICT: a simple risk score for clinical severity and long-term prognosis after hospitalization for acute myocardial infarction or unstable angina: the Minnesota heart survey. *Circulation* 1999;100:599-607.
6. Calvin JE, Klein LW, VandenBerg EJ, et al. Validated risk stratification model accurately predicts low risk in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1803-1808.
7. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345-2353.
8. Goncalves PD, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEACS. *Eur Heart J* 2005:865-872.
9. Garcia S, Canoniero M, Peter A, de Marchena E, Ferreira A. Correlation of TIMI risk score with angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2004;93:813-816.
10. Mega JL, Morrow DA, Sabatine MS, et al. Correlation between the TIMI risk score and high-risk angiographic findings in non–ST-elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2005;149:846-850.
11. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non–Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:447-452.
12. Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM, et al. An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non–ST elevation acute coronary syndromes: application of the TIMI Risk Score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. *Eur Heart J* 2002;23:223-229.
13. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-1887.
14. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989;80:410-414.
15. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non–ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). 2002. Available at http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable/pdf.
16. Braunwald E. 50th anniversary historical article. Myocardial oxygen consumption: the quest for its determinants and some clinical fallout. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:45B-48B.
17. Figueras J, Lidon R, Cortadellas J. Rebound myocardial ischaemia following abrupt interruption of intravenous nitroglycerin infusion in patients with unstable angina at rest. *Eur Heart J* 1991;12:405-411.
18. Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, et al. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. Technology and Practice Executive Committee. *Circulation* 1999;99:168-177.
19. Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, et al. ACC/AHA expert consensus document: use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:273-282.
20. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 1988;260:2259-2263.
21. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986;2:57-66.
22. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): a randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J* 1985;6:199-226.
23. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al. Immediate versus deferred β-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B study. *Circulation* 1991;83:422-437.
24. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622-1632.
25. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007;116:e148-e304.
26. Tijssen JG, Lubsen J. Early treatment of unstable angina with nifedipine and metoprolol—the HINT trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12:S71-S77.
27. The Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomised, double blind, placebo controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. *Br Heart J* 1986;56:400-413.
28. Hansen JF, Hagerup L, Sigurd B, Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT) Study Group. et al. Cardiac event rates after acute myocardial infarction in patients treated with verapamil and trandolapril versus trandolapril alone. *Am J Cardiol* 1997;79:738-741.
29. Gibson RS, Boden WE, Theroux P, et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non–Q-wave myocardial infarction: results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med* 1986;315:423-429.
30. Hansen JF, Tingsted L, Rasmussen V, et al. Verapamil and angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and reduced left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1996;77:16D-21D.
31. Chaitman BR. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation* 2006;113:2462-2472.
32. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297:1775-1783.
33. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: a randomized, 2 × 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non–ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. *Am Heart J* 2008;156:1080-1088, e1081.
34. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-942.
35. Kleiman NS, Grazeiadei N, Maresh K, et al. Abciximab, ticlopidine, and concomitant abciximab-ticlopidine therapy: ex vivo platelet aggregation inhibition profiles in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Am Heart J* 2000;140:492-501.
36. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107:2908-2913.
37. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007;116:2923-2932.
38. Wiviott SD, Antman EM, Braunwald E. Prasugrel. *Circulation* 2010;122:394-403.
39. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-533.
40. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
41. Steinhubl SR, Darrah S, Brennan D, et al. Optimal duration of pretreatment with clopidogrel prior to PCI: data from the CREDO trial [abstract]. *Circulation*2003;108(Suppl), , IV-374.
42. Patti G, Colonna G, Pasceri V, et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005;111:2099-2106.
43. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233-1243.
44. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, et al. A randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, to clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)–TIMI 26 trial. *Circulation* 2005;111:3366-3373.
45. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
46. Morrow DA, Wiviott SD, White HD, et al. Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction 38: an application of the classification system from the universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2009;119:2758-2764.
47. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008;371:1353-1363.
48. Husted S, van Giezen JJ. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y12 receptor antagonist. *Cardiovasc Ther* 2009;27:259-274.
49. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* 2010;121:1188-1199.
50. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577-2585.
51. James S, Akerblom A, Cannon CP, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y(12) receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2009;157:599-605.
52. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
53. Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:672-684.
54. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2011;124:544-554.
55. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J* 2011;32:2945-2953.
56. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, et al. Pulmonary function in patients with acute coronary syndrome treated with ticagrelor or clopidogrel (from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes [PLATO] Pulmonary Function Substudy). *Am J Cardiol* 2011;108:1542-1546.
57. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
58. Serruys PW, Kukreja N. Late stent thrombosis in drug-eluting stents: return of the 'VB syndrome'. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:637.
59. Webster MW, Ormiston JA. Drug-eluting stents and late stent thrombosis. *Lancet* 2007;370:914-915.
60. Windecker S, Meier B. Late coronary stent thrombosis. *Circulation* 2007;116:1952-1965.
61. Mauri L, Kereiakes DJ, Normand SL, et al. Rationale and design of the dual antiplatelet therapy study, a prospective, multicenter, randomized, double-blind trial to assess the effectiveness and safety of 12 versus 30 months of dual antiplatelet therapy in subjects undergoing percutaneous coronary intervention with either drug-eluting stent or bare metal stent placement for the treatment of coronary artery lesions. *Am Heart J* 2010;160:1035-1041, e1031.

62. Palmerini T, Dangas G, Mehran R, et al. Predictors and implications of stent thrombosis in non–ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ACUITY trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4(6):577-584.
63. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
64. Bhatt DL, Topol EJ. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2004;148:263-268.
65. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982-1988.
66. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:919-933.
67. Bonello L, Armero S, Ait Mokhtar O, et al. Clopidogrel loading dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients carrying the 2C19*2 loss of function polymorphism. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1630-1636.
68. Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL 3rd, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA* 2011;306:2221-2228.
69. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097-1105.
70. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. *Circulation* 2011;124:1132-1137.
71. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009;302:849-857.
72. Pare G, Mehta SR, Yusuf S, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med* 2010;363:1704-1714.
73. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:1821-1830.
74. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354-362.
75. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009;119:2553-2560.
76. Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010;376:1320-1328.
77. Topol EJ, Easton D, Harrington RA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation* 2003;108:399-406.
78. Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation* 2001;103:201-206.
79. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty: the EPIC Investigation [see comments]. *N Engl J Med* 1994;330:956-961.
80. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001;2001:1915-1924.
81. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non–ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999;100:2045-2048.
82. Montalescot G, Borentain M, Payot L, et al. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2004;292:362-366.
83. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non–ST-segment elevation myocardial infarction—2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002;106:1893-1900.
84. Karvouni E, Katritsis DG, Ioannidis JP. Intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists reduce mortality after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:26-32.
85. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1531-1538.
86. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, et al. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA* 2007;297:591-602.
87. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2176-2190.
88. Tricoci P, Newby LK, Hasselblad V, et al. Upstream use of small-molecule glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:448-458.
89. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189-198.
90. Morrow DA, Sabatine MS, Antman EM, et al. Usefulness of tirofiban among patients treated without percutaneous coronary intervention (TIMI high-risk patients in PRISM-PLUS). *Am J Cardiol* 2004;94:774-776.
91. Meadows TA, Bhatt DL. Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. *Circ Res* 2007;100:1261-1275.
92. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2318-2329.
93. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2330-2341.
94. Berger JS, Melloni C, Wang TY, et al. Reporting and representation of race/ethnicity in published randomized trials. *Am Heart J* 2009;158:742-747.
95. Leonardi S, Rao SV, Harrington RA, et al. Rationale and design of the randomized, double-blind trial testing INtraveNous and Oral administration of elinogrel, a selective and reversible P2Y(12)-receptor inhibitor, versus clopidogrel to eVAluate Tolerability and Efficacy in nonurgent Percutaneous Coronary Interventions patients (INNOVATE-PCI). *Am Heart J* 2010;160:65-72.
96. Antman EM. The search for replacements for unfractionated heparin. *Circulation* 2001;103:2310-2314.
97. Schulz S, Mehilli J, Neumann FJ, et al. ISAR-REACT 3A: a study of reduced dose of unfractionated heparin in biomarker negative patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2010;31:2482-2491.
98. Le May M, Kurdi M, Labinaz M, et al. Safety of coronary stenting with eptifibatide and ultra-low-dose heparin. *Am J Cardiol* 2005;95:630-632.
99. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis [see comments]. *Lancet* 2000;355:1936-1942.
100. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non–Q-wave myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial [see comments]. *Circulation* 1999;100:1593-1601.
101. Katsouras C, Michalis LK, Papamichael N, et al. Enoxaparin versus tinzaparin in non–ST-segment elevation acute coronary syndromes: results of the enoxaparin versus tinzaparin (EVET) trial at 6 months. *Am Heart J* 2005;150:385-391.
102. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet* 1996;347:561-568.
103. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC) [see comments; published erratum appears in Circulation 1998 Feb 3;97(4):413]. *Circulation* 1997;96:61-68.
104. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non–Q wave myocardial infarction: FRAX. I. S. (FRAxiparine in Ischaemic Syndrome) [see comments]. *Eur Heart J* 1999;20:1553-1562.
105. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non–ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004;292:89-96.
106. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation. European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
107. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45-54.
108. Drouet L, Bal dit Sollier C, Martin J. Adding intravenous unfractionated heparin to standard enoxaparin causes excessive anticoagulation not detected by activated clotting time: results of the STACK-on to ENOXaparin (STACKENOX) study. *Am Heart J* 2009;158:177-184.
109. Chesebro JH. Direct thrombin inhibitor therapy in the cardiovascular patient. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60(Suppl 5):S19-S26.
110. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes and during percutaneous coronary intervention: design of a meta-analysis based on individual patient data. Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. *Am Heart J* 2001;141:E2.
111. Gladwell TD. Bivalirudin: a direct thrombin inhibitor. *Clin Ther* 2002;24:38-58.
112. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet* 2002;359:294-302.
113. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289:853-863.
114. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203-2216.
115. White HD, Chew DP, Hoekstra JW, et al. Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1734-1741.
116. Gibson CM, Ten Y, Murphy SA, et al. Association of prerandomization anticoagulant switching with bleeding in the setting of percutaneous coronary intervention (a REPLACE-2 analysis). *Am J Cardiol* 2007;99:1687-1690.
117. White HD, Ohman EM, Lincoff AM, et al. Safety and efficacy of bivalirudin with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: 1-year results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:807-814.
118. Pinto DS, Stone GW, Shi C, et al. Economic evaluation of bivalirudin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibition versus heparin with routine glycoprotein IIb/IIIa inhibition for early invasive management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1758-1768.
119. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;359:688-696.
120. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, et al. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non–ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011;365:1980-1989.
121. Gustafsson D. Oral direct thrombin inhibitors in clinical development. *J Intern Med* 2003;254:322-334.
122. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:789-797.
123. Lee WM, Larrey D, Olsson R, et al. Hepatic findings in long-term clinical trials of ximelagatran. *Drug Saf* 2005;28:351-370.
124. Bauer KA. Fondaparinux sodium: a selective inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58(Suppl 2):S14-S17.
125. Turpie AG. Fondaparinux: a factor Xa inhibitor for antithrombotic therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1373-1384.
126. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464-1476.
127. Anderson JA, Hirsh J, Yusuf S, et al. Comparison of the anticoagulant intensities of fondaparinux and enoxaparin in the Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial. *J Thromb Haemost* 2010;8:243-249.

128. Sculpher MJ, Lozano-Ortega G, Sambrook J, et al. Fondaparinux versus enoxaparin in non–ST-elevation acute coronary syndromes: short-term cost and long-term cost-effectiveness using data from the Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators (OASIS-5) trial. *Am Heart J* 2009;157:845-852.
129. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519-1530.
130. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010;304:1339-1349.
131. Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P, et al. Otamixaban for the treatment of patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2009;374:787-795.
132. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708.
133. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
134. Morrow DA, Antman EM, Murphy SA, et al. The Risk Score Profile: a novel approach to characterising the risk of populations enrolled in clinical studies. *Eur Heart J* 2004;25:1139-1145.
135. Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2005;3:1843-1853.
136. Giugliano RP, Wiviott SD, Stone PH, et al. Recombinant nematode anticoagulant protein c2 in patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndrome: the ANTHEM-TIMI-32 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2398-2407.
137. Hagedorn I, Schmidbauer S, Pleines I, et al. Factor XIIa inhibitor recombinant human albumin Infestin-4 abolishes occlusive arterial thrombus formation without affecting bleeding. *Circulation* 2010;121:1510-1517.
138. Cohen MG, Purdy DA, Rossi JS, et al. First clinical application of an actively reversible direct factor IXa inhibitor as an anticoagulation strategy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2010;122:614-622.
139. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non–Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994;89:1545-1556.
140. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non–Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non–Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1785-1792.
141. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999;354:708-715.
142. Cannon CP, McCabe CH, Borzak S, TIMI 12 Investigators. et al. Randomized trial of an oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, sibrafiban, in patients after an acute coronary syndrome: results of the TIMI 12 trial. *Circulation* 1998;97:340-349.
143. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, et al. Routine versus selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of the randomized trials. *JAMA* 2005;293:2908-2917.
144. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Agostoni P, et al. Long-term benefits of an early invasive management in acute coronary syndromes depend on intracoronary stenting and aggressive antiplatelet treatment: a metaregression. *Am Heart J* 2005;149:504-511.
145. Bavry AA, Kumbhani DJ, Quiroz R, et al. Invasive therapy along with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and intracoronary stents improves survival in non–ST-segment elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis and review of the literature. *Am J Cardiol* 2004;93:830-835.
146. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Implications of upstream glycoprotein IIb/IIIa inhibition and coronary artery stenting in the invasive management of unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction: a comparison of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) IIIB trial and the Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy (TACTICS)-TIMI 18 trial. *Circulation* 2004;109:874-880.
147. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non–ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:71-80.
148. Schellekens S, Verheugt FW. Hotline sessions of the 26th European Congress of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:2164-2166.
149. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non–ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2005;366:914-920.
150. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:159-168.
151. Glickman SW, Boulding W, Staelin R, et al. A framework for quality improvement: an analysis of factors responsible for improvement at hospitals participating in the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am Heart J* 2007;154:1206-1220.
152. Giugliano RP, Camargo CA Jr, Lloyd-Jones DM, et al. Elderly patients receive less aggressive medical and invasive management of unstable angina: potential impact of practice guidelines. *Arch Intern Med* 1998;158:1113-1120.
153. Yan AT, Yan RT, Tan M, et al. Optimal medical therapy at discharge in patients with acute coronary syndromes: temporal changes, characteristics, and 1-year outcome. *Am Heart J* 2007;154:1108-1115.
154. Bagnall AJ, Yan AT, Yan RT, et al. Optimal medical therapy for non–ST-segment-elevation acute coronary syndromes: exploring why physicians do not prescribe evidence-based treatment and why patients discontinue medications after discharge. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:530-537.
155. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, et al. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011;365:2088-2097.
156. Halim SA, Mulgund J, Chen AY, et al. Use of guidelines-recommended management and outcomes among women and men with low-level troponin elevation: insights from CRUSADE. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:199-206.
157. Patel UD, Ou FS, Ohman EM, et al. Hospital performance and differences by kidney function in the use of recommended therapies after non–ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Kidney Dis* 2009;53:426-437.
158. Joynt KE, Huynh L, Amerena JV, et al. Impact of acute and chronic risk factors on use of evidence-based treatments in patients in Australia with acute coronary syndromes. *Heart* 2009;95:1442-1448.
159. Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Aubrun E, et al. Agreement between patients' self-report and physicians' prescriptions on cardiovascular drug exposure: the PGRx database experience. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:591-595.
160. Schnipper JL, Roumie CL, Cawthon C, et al. Rationale and design of the Pharmacist Intervention for Low Literacy in Cardiovascular Disease (PILL-CVD) study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:212-219.
161. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010;121:586-613.
162. Gluckman TJ, Sachdev M, Schulman SP, Blumenthal RS. A simplified approach to the management of non–ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;293:349-357.
163. Jackevicius CA, Tu JV, Demers V, et al. Cardiovascular outcomes after a change in prescription policy for clopidogrel. *N Engl J Med* 2008;359:1802-1810.
164. Ho PM, Tsai TT, Wang TY, et al. Adverse events after stopping clopidogrel in post-acute coronary syndrome patients: insights from a large integrated healthcare delivery system. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:303-308.
165. Ho PM, Tsai TT, Maddox TM, et al. Delays in filling clopidogrel prescription after hospital discharge and adverse outcomes after drug-eluting stent implantation: implications for transitions of care. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:261-266.
166. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/ non–ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:2022-2060.
167. Herman M, Donovan J, Tran M, et al. Use of β-blockers and effects on heart rate and blood pressure post-acute coronary syndromes: are we on target? *Am Heart J* 2009;158:378-385.
168. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
169. Arai AE, Kimura T, Morimoto T, et al. Effect of early intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: rationale for lower cholesterol target in diabetic patients: subanalysis of JAPAN-ACS Study. *J Am Coll Cardiol* 2009;Suppl A:A330.
170. Bae JH, Kwon TG, Kim K, et al. Rationale of decreasing LDL-cholesterol level <70 mg/dL in patients with coronary artery disease: intravascular ultrasound–virtual histology study. *JACC* 2009;Suppl A:A318.
171. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
172. Melloni C, Shah BR, Ou FS, et al. Lipid-lowering intensification and low-density lipoprotein cholesterol achievement from hospital admission to 1-year follow-up after an acute coronary syndrome event: results from the Medications ApplIed aNd SusTAINed Over Time (MAINTAIN) registry. *Am Heart J* 2010;160:1121-1129, e1121.
173. Javed U, Deedwania PC, Bhatt DL, et al. Use of intensive lipid-lowering therapy in patients hospitalized with acute coronary syndrome: an analysis of 65,396 hospitalizations from 344 hospitals participating in Get With The Guidelines (GWTG). *Am Heart J* 2010;160:1130-1136, e1131-1133.
174. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
175. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405-1410.
176. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, et al. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2326-2331.
177. Giraldez RR, Giugliano RP, Mohanavelu S, et al. Baseline low-density lipoprotein cholesterol is an important predictor of the benefit of intensive lipid-lowering therapy: a PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:914-920.
178. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-28.
179. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimbe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;156:826-832.
180. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, et al. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:1814-1821.
181. Link A, Ayadhi T, Bohm M, Nickenig G. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2006;27:2945-2955.
182. Pell JP, Haw S, Cobbe S, et al. Smoke-free legislation and hospitalizations for acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2008;359:482-491.
183. Pope CA 3rd, Burnett RT, Krewski D, et al. Cardiovascular mortality and exposure to airborne fine particulate matter and cigarette smoke: shape of the exposure-response relationship. *Circulation* 2009;120:941-948.
184. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121:750-758.
185. Brown TM, Hernandez AF, Bittner V, et al. Predictors of cardiac rehabilitation referral in coronary artery disease patients: findings from the American Heart Association's Get With The Guidelines program. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:515-521.
186. Phrommintikul A, Kuanprasert S, Wongcharoen W, et al. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011;32:1730-1735.
187. Kemp HG Jr. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973;32:375-376.
188. Arbogast R, Bourassa MG. Myocardial function during atrial pacing in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: comparison with patients having significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1973;32:257-263.
189. Kaski JC. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Circulation* 2004;109:568-572.
190. Kaski JC, Aldama G, Cosin-Sales J. Cardiac syndrome X: diagnosis, pathogenesis and management. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4:179-194.

191. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, et al. Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients with Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:523-527.
192. Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-IIIA Trial). *Am J Cardiol* 1994;74:531-537.
193. Cannon RO 3rd, Epstein SE. Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988;61:1338-1343.
194. Turiel M, Galassi AR, Glazier JJ, et al. Pain threshold and tolerance in women with syndrome X and women with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987;60:503-507.
195. Crea F, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. *Heart* 2004;90:457-463.
196. Kaski JC, Russo G. Cardiac syndrome X: an overview. *Hosp Pract (Off Ed)* 2000;35:75-76, 79-82, 85-78 passim.
197. Cosin-Sales J, Pizzi C, Brown S, Kaski JC. C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1468-1474.
198. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-2168.
199. Valeriani M, Sestito A, Le Pera D, et al. Abnormal cortical pain processing in patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2005;26:975-982.
200. Rosen SD, Paulesu E, Wise RJ, Camici PG. Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart* 2002;87:513-519.
201. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477-484.
202. Shaw LJ, Merz CN, Pepine CJ, et al. The economic burden of angina in women with suspected ischemic heart disease: results from the National Institutes of Health—National Heart, Lung, and Blood Institute–sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation* 2006;114:894-904.
203. Kaski JC, Valenzuela Garcia LF. Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2001;22:283-293.
204. Chen JW, Lee WL, Hsu NW, et al. Effects of short-term treatment of nicorandil on exercise-induced myocardial ischemia and abnormal cardiac autonomic activity in microvascular angina. *Am J Cardiol* 1997;80:32-38.
205. Nalbantgil S, Altintig A, Yilmaz H, et al. The effect of trimetazidine in the treatment of microvascular angina. *Int J Angiol* 1999;8:40-43.
206. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, et al. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X1. *Eur Heart J* 2003;24:1999-2005.
207. Pizzi C, Manfrini O, Fontana F, Bugiardini R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in cardiac syndrome X: role of superoxide dismutase activity. *Circulation* 2004;109:53-58.
208. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-534.
209. Cox ID, Hann CM, Kaski JC. Low dose imipramine improves chest pain but not quality of life in patients with angina and normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 1998;19:250-254.
210. Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Mincemoyer R, et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1994;330:1411-1417.
211. Sanderson JE, Woo KS, Chung HK, et al. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on coronary and systemic haemodynamics in syndrome X. *Coron Artery Dis* 1996;7:547-552.
212. Eliasson T, Albertsson P, Hardhammar P, et al. Spinal cord stimulation in angina pectoris with normal coronary arteriograms. *Coron Artery Dis* 1993;4:819-827.
213. Eriksson BE, Tyni-Lenne R, Svedenhag J, et al. Physical training in syndrome X: physical training counteracts deconditioning and pain in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1619-1625.
214. Klimes I, Mayou RA, Pearce MJ, et al. Psychological treatment for atypical non-cardiac chest pain: a controlled evaluation. *Psychol Med* 1990;20:605-611.
215. Mayou RA, Bryant BM, Sanders D, et al. A controlled trial of cognitive behavioural therapy for non-cardiac chest pain. *Psychol Med* 1997;27:1021-1031.
216. van Peski-Oosterbaan AS, Spinhoven P, van Rood Y, et al. Cognitive-behavioral therapy for noncardiac chest pain: a randomized trial. *Am J Med* 1999;106:424-429.
217. Potts SG, Lewin R, Fox KA, Johnstone EC. Group psychological treatment for chest pain with normal coronary arteries. *QJM* 1999;92:81-86.
218. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001;345:351-358.
219. Carrillo X, Curos A, Muga R, et al. Acute coronary syndrome and cocaine use: 8-year prevalence and inhospital outcomes. *Eur Heart J* 2011;32:1244-1250.
220. *Diabetes data & trends:* Available at http://apps.nccd.cdc.gov/DDTSTRS/default.aspx.
221. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, et al. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2004;164:1457-1463.
222. McGuire DK, Newby LK, Bhapkar MV, et al. Association of diabetes mellitus and glycemic control strategies with clinical outcomes after acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004;147:246-252.
223. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;298:765-775.
224. Feinberg MS, Schwartz R, Tanne D, et al. Impact of the metabolic syndrome on the clinical outcomes of non-clinically diagnosed diabetic patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99:667-672.
225. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2008;117:1610-1619.
226. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators [see comments]. *Lancet* 1999;354:708-715.
227. Januzzi JL, Cannon CP, DiBattiste PM, et al. Effects of renal insufficiency on early invasive management in patients with acute coronary syndromes (The TACTICS-TIMI 18 Trial). *Am J Cardiol* 2002;90:1246-1249.
228. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, et al. Coronary angioplasty in diabetic patients: the National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996;94:1818-1825.
229. Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, et al. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors: Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:319-327.
230. Worthley MI, Holmes AS, Willoughby SR, et al. The deleterious effects of hyperglycemia on platelet function in diabetic patients with acute coronary syndromes mediation by superoxide production, resolution with intensive insulin administration. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:304-310.
231. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997;96:1761-1769.
232. Green Conaway DL, Enriquez JR, Barberena JE, et al. Assessment of and physician response to glycemic control in diabetic patients presenting with an acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2006;152:1022-1027.
233. Alexander KP, Roe MT, Chen AY, et al. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1479-1487.
234. Krumholz HM, Radford MJ, Ellerbeck EF, et al. Aspirin in the treatment of acute myocardial infarction in elderly Medicare beneficiaries: patterns of use and outcomes. *Circulation* 1995;92:2841-2847.
235. Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y, et al. National use and effectiveness of β-blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction: National Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA* 1998;280:623-629.
236. Stone PH, Thompson B, Anderson HV, et al. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non–Q-wave myocardial infarction: the TIMI III registry. *JAMA* 1996;275:1104-1112.
237. Nadelmann J, Frishman WH, Ooi WL, et al. Prevalence, incidence and prognosis of recognized and unrecognized myocardial infarction in persons aged 75 years or older: the Bronx Aging Study. *Am J Cardiol* 1990;66:533-537.
238. Lakatta E, Gerstenblith G, Weisfeldt M. The aging heart: structure, function and disease. In Braunwald E (ed): *Heart disease*, Philadelphia, 1997, WB Saunders, pp 1673-1687.
239. Gerstenblith G. *Cardiovascular disease in the elderly*, Totowa, NJ, 2005, Humana Press.
240. Lernfelt B, Wikstrand J, Svanborg A, Landahl S. Aging and left ventricular function in elderly healthy people. *Am J Cardiol* 1991;68:547-549.
241. Patel MR, Roe MT. Pharmacological treatment of elderly patients with acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. *Drugs Aging* 2002;19:633-646.
242. Cahalan MK, Hashimoto Y, Aizawa K, et al. Elderly, conscious patients have an accentuated hypotensive response to nitroglycerin. *Anesthesiology* 1992;77:646-655.
243. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non–ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294:3108-3116.
244. Collinson J, Flather MD, Fox KA, et al. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J* 2000;21:1450-1457.
245. Nasser TK, Fry ET, Annan K, et al. Comparison of six-month outcome of coronary artery stenting in patients < 65, 65-75, and > 75 years of age. *Am J Cardiol* 1997;80:998-1001.
246. Weyrens FJ, Goldenberg I, Mooney JF, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients aged > or = 90 years. *Am J Cardiol* 1994;74:397-398.
247. Morrison DA, Bies RD, Sacks J. Coronary angioplasty for elderly patients with "high risk" unstable angina: short-term outcomes and long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:339-344.
248. Thompson RC, Holmes DR Jr, Gersh BJ, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in the elderly: early and long-term results. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1245-1250.
249. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001;358:951-957.
250. Bach RG, Cannon CP, DiBattiste PM, et al. Enhanced benefit of early invasive management of acute coronary syndromes in the elderly: results from TACTICS-TIMI 18. *Circulation* 2001;104:548.
251. Peterson ED, Jollis JG, Bebchuk JD, et al. Changes in mortality after myocardial revascularization in the elderly: the national Medicare experience. *Ann Intern Med* 1994;121:919-927.
252. Williams MA, Fleg JL, Ades PA, et al. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients > or = 75 years of age): an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2002;105:1735-1743.
253. Thom T, Hasse N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics—2006 update. *Circulation* 2006;113:e85-e151.
254. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111:383-390.
255. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, et al. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:S21-S29.
256. Pepine CJ, Kerensky RA, Lambert CR, et al. Some thoughts on the vasculopathy of women with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:S30-S35.
257. Rautaharju PM, Kooperberg C, Larson JC, LaCroix A. Electrocardiographic abnormalities that predict coronary heart disease events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113:473-480.
258. Rautaharju PM, Kooperberg C, Larson JC, LaCroix A. Electrocardiographic predictors of incident congestive heart failure and all-cause mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113:481-489.
259. Morise AP, Diamond GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *Am Heart J* 1995;130:741-747.
260. Morise AP, Diamond GA, Detrano R, Bobbio M. Incremental value of exercise electrocardiography and thallium-201 testing in men and women for the presence and extent of coronary artery disease. *Am Heart J* 1995;130:267-276.
261. Handberg E, Johnson BD, Arant CB, et al. Impaired coronary vascular reactivity and functional capacity in women: results from the NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:S44-S49.
262. Shaw LJ, Olson MB, Kip K, et al. The value of estimated functional capacity in estimating outcome: results from the NHBLI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:S36-S43.
263. Shaw LJ, Miller DD, Romeis JC, et al. Gender differences in the noninvasive evaluation and management of patients with suspected coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1994;120:559-566.
264. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIB. TIMI Investigators. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:141-148.



265. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL, et al. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 2006;113:490-498.
266. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, et al. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 1998;98:1279-1285.
267. Li TY, Rana JS, Manson JE, et al. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 2006;113:499-506.
268. Brosius FC 3rd, Hostetter TH, Kelepouris E, et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation* 2006;114:1083-1087.
269. Fox CS, Muntner P, Chen AY, et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non–ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation* 2010;121:357-365.

CAPÍTULO 10

Infarto de miocardio con elevación del segmento ST

Frederick G. Kushner y Eric R. Bates

Perspectiva general

El infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST) es un problema importante de salud en los países industrializados y está comenzando a ser un problema cada vez mayor en los países en vías de desarrollo. Se trata de un síndrome clínico definido por los síntomas característicos de isquemia de miocardio, asociada con cambios electrocardiográficos (ECG) del segmento ST (habitualmente, elevación), indicativos de una obstrucción de una arteria coronaria epicárdica importante. La incidencia del IMEST varía según la base examinada de datos (tabla 10-1).[1] El IMEST representó cerca del 40% de todos los infartos de miocardio en los dos primeros trimestres de 2009 en los hospitales que participaron en el registro Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry (ACTION)-Get With the Guidelines (GWTG). Un tercio de los pacientes fallecerá en las primeras 24 h de la presentación, muchos de ellos por una muerte súbita. En los últimos decenios se ha reducido de manera continuada la tasa de mortalidad del IMEST pero, al parecer, esta tasa de descenso se ha frenado. Ello se debe a una disminución tanto de la incidencia del IMEST como de su tasa de letalidad.[1-5] Desde 1996 hasta 2007 se produjo, según el registro sueco de 61.238 pacientes con IMEST, un incremento significativo en el uso de los tratamientos basados en la evidencia, lo cual comportó una mejora significativa de las tasas de mortalidad intrahospitalaria, a los 30 días y al cabo de 1 año, mejoría que se mantuvo tras el ajuste multivariable.[6] También se ha detectado un incremento progresivo en el porcentaje de pacientes que acuden con un IMEST. En este capítulo se examina la evolución clínica de los pacientes con IMEST desde antes del infarto hasta el momento de su tratamiento fuera del hospital, en el servicio de urgencias (SU), dentro del hospital y después del alta hospitalaria.

Tratamiento antes del infarto de miocardio con elevación del segmento ST

Las medidas de prevención primaria y secundaria, dirigidas contra los factores de riesgo asociados a la cardiopatía isquémica, como por ejemplo la abstinencia del tabaco,[8] la dieta, el ejercicio, el control de los lípidos,[9] el control de la presión arterial (PA),[10] y el tratamiento de la diabetes, reducen el riesgo del IMEST.[7] Los profesionales de atención primaria deben evaluar la presencia y controlar los principales factores de riesgo de cada paciente cada 3 a 5 años. El riesgo de sufrir una cardiopatía isquémica sintomática al cabo de 10 años ha de calcularse para todo paciente con dos o más factores importantes de riesgo, a fin de sopesar las estrategias de prevención primaria.[7] Si el enfermo presenta una cardiopatía isquémica conocida, se planteará la prevención secundaria; los pacientes con equivalentes de riesgo para la cardiopatía isquémica (p. ej., diabetes mellitus, nefropatía crónica, enfermedad vascular periférica, riesgo > 20% a los 10 años, calculado a partir de las ecuaciones de Framingham) necesitan una intervención tan intensiva sobre los factores de riesgo como aquellos con una cardiopatía isquémica con manifestaciones clínicas.[11]

La morbilidad y mortalidad del IMEST se reducen si se enseña a los pacientes y a los testigos a reconocer pronto los síntomas y a activar los servicios de emergencia médica (SEM). Hay que transportar a los pacientes con síntomas de IMEST en ambulancia hasta el hospital más cercano para que pueda procederse a la reanimación cardiopulmonar (RCP) y la desfibrilación, en caso de necesidad, así como al tratamiento precoz de reperfusión. Por cada 300 pacientes con dolor torácico trasladados al SU en un vehículo privado, uno sufre una parada cardíaca en el camino.[12-16]

Pese a la recomendación tradicional de administrar una dosis de nitroglicerina por vía sublingual, hasta completar tres dosis con intervalos de 5 min antes de llamar al SEM, hoy se prefiere establecer primero contacto con el SEM.[17] Si los síntomas compatibles con IMEST no mejoran o empeoran a los 5 min de administrar una dosis de nitroglicerina, hay que llamar de inmediato al 911.

Tratamiento prehospitalario

Reconocimiento de los síntomas

El reconocimiento temprano de los síntomas constituye el primer paso de la cadena de supervivencia.[14] Muchas personas saben que el dolor torácico es el primer síntoma del IMEST pero son bastantes los que desconocen los síntomas asociados, como el dolor en el brazo o en la mandíbula, la disnea y la diaforesis o los equivalentes anginosos.[15] Por diversos motivos, el paciente tipo no solicita la atención médica hasta por lo menos 1,5 h después del inicio de los síntomas.[16,17] Los negros no hispanos, los pacientes ancianos, los pacientes de Medicaid y las mujeres tardan aún más.[18,19] Un tercio íntegro de los pacientes con IMEST confirmado acuden al hospital con síntomas diferentes a las molestias torácicas, y hasta la mitad de todos los episodios de IMEST cursan de forma silente en clínica o el paciente no los reconoce.[20] Por eso, cuando se examine a mujeres, enfermos diabéticos, pacientes mayores o sujetos con una historia de insuficiencia cardíaca, así como a aquellos que refieran un dolor torácico pero tengan un marcapasos permanente o un bloqueo de rama que pueda confundir la detección del IMEST en el ECG, hay que estar muy atento al posible IMEST.[21]

TABLA 10-1	Estimación del porcentaje de pacientes con IMEST*
REGISTROS SOBRE INFARTO DE MIOCARDIO	**% DE IMEST**
National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-4)	29%
AHA Get with the Guidelines	32%
Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)	38%

*Diagnósticos primario y secundario. Aproximadamente 570.000 con infarto de miocardio sin elevación de ST y 540.000 con angina inestable.
AHA, American Heart Association; *IMEST,* infarto de miocardio con elevación del segmento ST.
Datos tomados de Heart Disease and Stroke Statistics 2009 update. *Circulation* 2009;119;e21-e181.

Parada cardíaca fuera del hospital

La mayoría de las muertes por IMEST se dan en la primera o primeras 2 h desde el inicio de los síntomas, generalmente por fibrilación ventricular (FV). Cada minuto de FV reduce la probabilidad de supervivencia de un 7 a un 10%.[14] Los elementos clave para la cadena de supervivencia son la activación temprana del SEM, la RCP temprana y la desfibrilación de los sujetos que la precisan, así como los protocolos de reanimación cardíaca avanzada.[14,22] En el estudio Public Access Defibrillation (PAD), promovido por los National Institutes of Health, la supervivencia se duplicó tras formar a no profesionales voluntarios en el uso del desfibrilador externo automático (DEA) en recintos públicos de alto riesgo.[23] Gracias, en gran medida, a las iniciativas educativas de la American Heart Association (AHA), el 60% de los norteamericanos confiesa tener familiaridad con la RCP, el 98% sabe qué es un DEA, y el 31,4% de las paradas cardíacas extrahospitalarias son atendidas por testigos que aplican la RCP.[1] Con todas estas advertencias, se aconseja a los familiares de los pacientes con IMEST que apliquen la RCP y se formen en el uso del desfibrilador. Ante la alta prevalencia de oclusión arterial coronaria aguda entre los enfermos con una parada cardíaca extraoperatoria, que responden a la reanimación, sobre todo entre aquellos cuyo ritmo inicial es una FV en el seno de un IMEST, en la guía de RCP/atención cardiovascular urgente de la AHA de 2010[24,25] se aconseja la angiografía coronaria inmediata y la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria precoz. La hipotermia terapéutica debe iniciarse cuanto antes en los casos de IMEST y de encefalopatía anóxica que sobreviven a una parada cardíaca extrahospitalaria.[26,27]

Servicios de urgencia y sistemas de atención sanitaria

La AHA y el American College of Cardiology (ACC) han colaborado para fomentar sistemas de atención a los pacientes con IMEST.[28] El programa «Mission Lifeline» de la AHA aconseja una campaña comunitaria polivalente basada en la educación de los pacientes, la mejora de los SEM y de los SU, el establecimiento de redes de hospitales de remisión (sin capacidad para ICP) y de hospitales receptores (con capacidad para ICP), así como medidas coordinadas de colaboración con las entidades aseguradoras y gestoras para implementar estos cambios. La información sobre esta iniciativa se puede consultar en el sitio web de la AHA (www.americanheart.org). En 2006, el ACC lanzó su campaña Door-to-Balloon (D2B; www.d2b.acc.org) y el registro ACTION-GWTG a través del National Cardiovascular Data Registry[29] para que los hospitales participantes pudieran alcanzar el período recomendado para la ICP primaria (ICP-P), es decir, 90 min desde el primer contacto médico, y para aplicar los tratamientos recomendados en la guía. Además, el grupo de trabajo para la elaboración de guías prácticas y medidas de la función ACCF/AHA del American College of Cardiology Foundation (ACCF)/AHA ha actualizado las guías de práctica clínica y la métrica de la calidad. Hoy se recomienda que cada comunidad elabore un sistema de atención frente al IMEST que abarque la detección prehospitalaria de los casos de IMEST, y la activación del laboratorio de cateterismo, protocolos para llevar al paciente al centro de destino y protocolos para trasladar a los pacientes con IMEST de alto riesgo aspirantes a la ICP-P, a aquellos que no puedan recibir fibrinolíticos y a los que sufran un shock cardiógeno.[30] Muchas comunidades autorizan a los voluntarios, a los bomberos y a otros profesionales de primeros auxilios para responder a la llamada inicial, minimizar el tiempo transcurrido hasta el tratamiento, sobre todo de la parada cardiorrespiratoria, y proporcionar las medidas de RCP y la desfibrilación temprana con un DEA hasta la llegada del SU. La respuesta de la ambulancia es escalonada. El nivel básico de los técnicos de urgencia comprende los primeros auxilios y la desfibrilación temprana con un aparato automático externo. Las demás unidades están dotadas de personal parasanitario o técnicos con una formación intermedia, que pueden aplicar medidas básicas, colocar vías intravenosas (i.v.), intubar y administrar medicación. Los profesionales de algunos sistemas de urgencia, con una formación más avanzada, también pueden registrar un ECG de 12 derivaciones, efectuar la estimulación externa ante una bradicardia sintomática y aplicar otras técnicas. Algunos SEM de alto rendimiento disponen tan solo de ambulancias con dotación de personal capacitados para aplicar medidas de reanimación avanzadas.

Los profesionales de los SU médica prehospitalaria administrarán ácido acetilsalicílico masticable, en dosis de 162 a 325 mg, salvo contraindicación, a los pacientes con un posible IMEST. Se aconseja vivamente el registro de ECG de 12 derivaciones por el personal parasanitario para evaluar las posibles molestias torácicas isquémicas de todos los pacientes fuera del hospital.[31] Si el paciente muestra signos ECG de IMEST, se puede consultar con el establecimiento sanitario u hospital predeterminados la lista de verificación para la reperfusión, junto con el ECG.

Fibrinólisis prehospitalaria

En los estudios aleatorizados y controlados se ha probado la utilidad del tratamiento fibrinolítico precoz del IMEST.[32] La administración prehospitalaria facilita el tratamiento de la mitad de los pacientes en las dos primeras horas desde el inicio de los síntomas, que es el plazo donde cabe esperar un mayor beneficio.[33] Según un registro nacional francés, el tratamiento fibrinolítico prehospitalario redujo la tasa de mortalidad al cabo de 1 año, en comparación con la fibrinólisis intrahospitalaria o la ICP-P (fig. 10-1).[34] Sin embargo, los programas fibrinolíticos prehospitalarios exigen la presencia de un médico en la ambulancia o un programa perfectamente organizado con profesionales parasanitarios bien formados que puedan transmitir el ECG a un centro médico con un facultativo a cargo del mismo.

Protocolos prehospitalarios sobre el destino

Toda comunidad debe redactar un protocolo que oriente al personal de los SU para saber adónde llevar a los enfermos con un IMEST confirmado o sospechoso (fig. 10-2).[30] En general, todo paciente con un posible IMEST debe ser trasladado al hospital más cercano, con capacidad para ICP, si el período previsible desde el primer contacto sanitario hasta la colocación del balón o del dispositivo es de 90 min.[35] Los pacientes con un IMEST que acudan o sean trasladados a hospitales sin capacidad para la ICP deben ser transportados, de nuevo, a un hospital con capacidad para la ICP, si el período previsto desde el primer contacto sanitario hasta la colocación del balón o de la endoprótesis es inferior a 120 min, en particular si el paciente presenta un riesgo alto y se le puede aplicar la ICP-P.[36,37] Si un paciente acude a un hospital sin capacidad para la ICP y se prevé un período desde el primer contacto sanitario hasta la colocación del dispositivo endovascular de más de 120 min, se administrarán, siempre que no haya contraindicaciones, fibrinolíticos en los primeros 30 min desde el primer contacto. Luego, se puede plantear el traslado secundario a un hospital con capacidad para la ICP –de forma urgente tras la fibrinólisis si hay signos de fracaso de la reperfusión o si se produce una nueva oclusión[38] o en las 3 a 24 h siguientes como parte de la estrategia invasiva.[39]

Tratamiento en el servicio de urgencias

Cribado de los pacientes

La eficacia de una serie de modalidades de tratamiento disminuye enseguida, pasadas unas horas desde el inicio de los síntomas, por lo que es fundamental el cribado veloz.[40-42] La evaluación tradicional de los pacientes con dolor torácico en el SU se basa sobre todo en la anamnesis, la exploración física y el ECG. Todos los pacientes que acuden a un SU con molestias torácicas u otros síntomas compatibles con un IMEST requieren vigilancia inmediata con un monitor cardíaco y la disponibilidad de un carrito de reanimación, que incluya un desfibrilador. Se colocará una vía i.v. para la administración rápida de los medicamentos. Se registrará un ECG y se mostrará a un médico experimentado de urgencias en los primeros 10 min desde la llegada a ese servicio, si no se ha remitido ya desde la ambulancia. Hay que

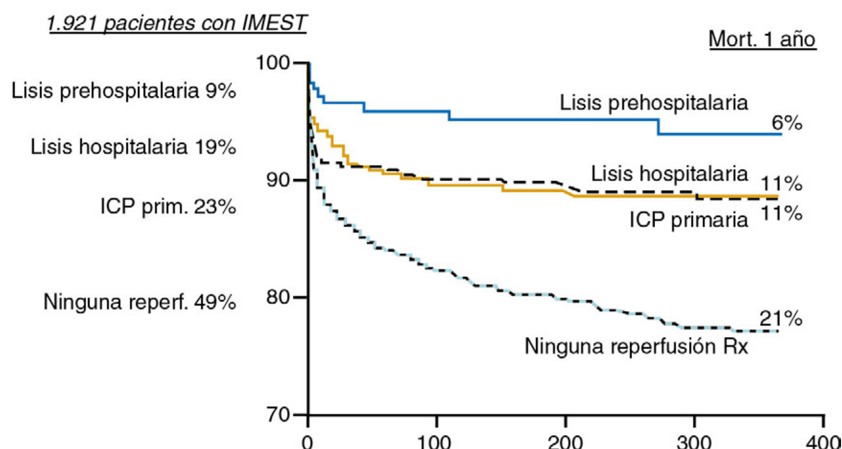


FIGURA 10-1 Supervivencia (de Kaplan-Meier) ajustada por edades al cabo de 1 año en función de la estrategia de reperfusión en la encuesta USIC 2000 francesa del 83% de las unidades coronarias efectuada en noviembre de 2000. Tras un ajuste conforme al análisis multivariable de Cox, la fibrinólisis prehospitalaria siguió asociándose con una mejora de la supervivencia. *ICP,* intervención coronaria percutánea; *IMEST,* infarto de miocardio con elevación del segmento ST; *mort.,* mortalidad; *prim.,* primaria; *reperf.,* reperfusión; *Rx,* tratamiento farmacológico; *UC,* unidad coronaria. *(Reproducido a partir de Danchin N, Blanchard D, Steg PG, et al. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: Results from the French Nationwide USIC 2000 Registry.* Circulation *2004;110:1909-15.)*

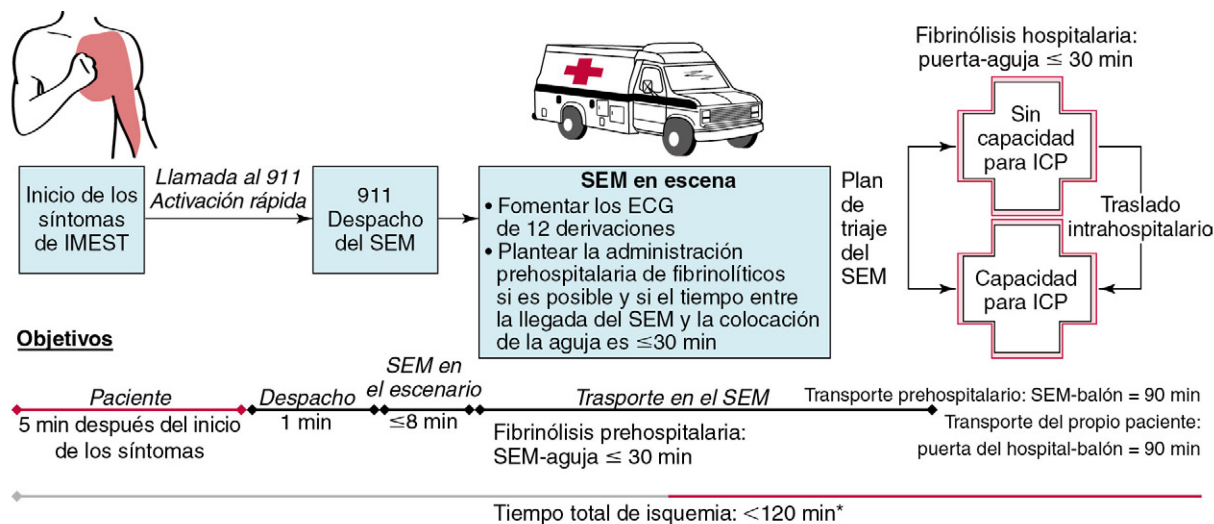


FIGURA 10-2 Opciones para el traslado de los pacientes con un infarto de miocardio con elevación del segmento ST *(IMEST)* y para el tratamiento inicial de reperfusión. El paciente debe llamar al 911 para activar el sistema de emergencia médica *(SEM).* El objetivo es que el tiempo total de isquemia, desde el primer contacto hasta la reperfusión, sea menor de 120 min. Si se traslada al enfermo a un hospital sin capacidad para la intervención coronaria percutánea *(ICP),* hay que averiguar si se precisará transporte hasta otro hospital donde se pueda aplicar la ICP primaria. Esta medida se aconseja si el tiempo desde el primer contacto sanitario hasta la colocación del balón o del dispositivo es ≤120 min según las previsiones. Si el tiempo para el traslado y la ICP es >120 min, se aplicará la fibrinólisis inmediata en caso de que el tiempo puerta-aguja sea ≤30 min. El traslado desde un hospital sin capacidad para la ICP hasta otro donde se pueda proceder a la angiografía y las medidas de reperfusión (ICP) se emprenderá ante todo paciente con shock cardiógeno, inestabilidad hemodinámica, isquemia continuada o signos de fracaso de la reperfusión o de la fibrinólisis, a fin de practicar la angiografía sistemática y la ICP entre 3 y 24 h después de los síntomas de isquemia. Si el paciente acude o es trasladado a un hospital con capacidad para la ICP, el tiempo desde el primer contacto con el sistema de atención sanitaria y la reperfusión mediante ICP debe ser ≤90 min. *ECG,* electrocardiograma. *(Modificado de Armstrong PW, Collen D, Antman E. Fibrinolysis for acute myocardial infarction: The future is here and now.* Circulation *2003;107:2533-2537.)*

aclarar las últimas voluntades, sobre todo de los pacientes mayores, para evitar tratamientos contrarios a los deseos del enfermo. Si se detecta un IMEST, se decidirá si el paciente precisa tratamiento fibrinolítico o ICP-P en los 10 min siguientes. El objetivo es que el tiempo transcurrido desde la llegada a la puerta del SU hasta la colocación de la aguja para administrar la medicación sea de 30 min, o de 90 min si se precisa un balón, o de menos de 120 min desde el primer contacto del enfermo con el personal sanitario hasta la colocación del dispositivo. Si el ECG inicial no resulta diagnóstico y el enfermo continúa con síntomas y la sospecha clínica de IMEST es alta, se efectuarán ECG seriados cada 5 o 10 min o se monitorizará el segmento ST de forma continua. La elección del tratamiento inicial del IMEST la tomará el médico de urgencias, de acuerdo con un protocolo escrito, predeterminado y específico del centro. Si el plan inicial de diagnóstico y tratamiento no está claro, se consultará inmediatamente con un cardiólogo.

Evaluación del paciente

La historia dirigida consiste en averiguar si el paciente sufría una angina estable o inestable, había padecido infartos de miocardio con anterioridad o había recibido un injerto de derivación arterial coronaria (IDAC), o ICP en otro momento. La evaluación de los síntomas del paciente se centra en las molestias torácicas, los síntomas asociados, las diferencias sexuales y etarias en el modo de presentación, la hipertensión, la diabetes mellitus, la posibilidad de disección aórtica, el riesgo de sangrado y la presencia de enfermedad cerebrovascular (p. ej., amaurosis fugaz, parálisis o torpeza facial/de los miembros, pérdida sensitiva, ataxia o

vértigo). La exploración física, breve y dirigida, se enfocará a las posibles complicaciones del IMEST, como insuficiencia cardíaca congestiva, shock cardiógeno, comunicación interventricular (CIV), o insuficiencia mitral de origen isquémico. Se revisará el diagnóstico diferencial para descartar otros trastornos que remeden un IMEST, como la disección de aorta, una embolia pulmonar, la pericarditis o el consumo de cocaína.

El ECG de 12 derivaciones, tratado en el SU, es el eje de la vía de decisión terapéutica. El riesgo de mortalidad se eleva con el número de derivaciones ECG donde se eleve el segmento ST, la suma de la desviación del segmento ST en las 12 derivaciones y la presencia de ondas Q en la presentación.[43,44] Los elementos principales que predicen la mortalidad son la localización anterior y el bloqueo de rama izquierda (BRI). Si el enfermo sufre un infarto de la cara inferior del miocardio con elevación del segmento ST, se colocarán derivaciones derechas para cribar una elevación de ST compatible con un infarto del ventrículo derecho (VD). Aunque no se deben administrar fibrinolíticos a los enfermos sin elevación del segmento ST, pueden estar indicados si existe un descenso llamativo del segmento ST confinado a las derivaciones V1 a V4 y acompañado de ondas R picudas en las derivaciones precordiales derechas y ondas T positivas indicativas de una verdadera corriente de lesión posterior.[45] Los pacientes con un BRI reciente o presuntamente reciente y signos y síntomas de IMEST también son aspirantes al tratamiento de reperfusión. Hay que sospechar un IMEST ante todo BRI con una elevación concordante del segmento ST de 0,1 mV o mayor en el sentido de la deflexión principal de QRS, al menos en una derivación, o con un descenso concordante del segmento ST (con onda S dominante) de 0,1 mV o mayor en las desviaciones precordiales anteriores V1, V2 o V3, o con una elevación discordante del segmento ST de 0,5 mV o mayor en derivaciones con un complejo QRS negativo.[46] La elevación del segmento ST en la derivación aVR o V1 de 0,1 mV o más, acompañada de un descenso de ST de 0,1 mV o mayor en ocho o más derivaciones, puede indicar una obstrucción del tronco coronario izquierdo o de varios vasos.[47,48] Las anomalías ECG que pueden remedar un IMEST, como hiperpotasemia, pericarditis, hemorragia cerebral aguda, síndrome de Brugada, hipertrofia ventricular izquierda (VI), síndrome de *tako-tsubo*, angina de Prinzmetal o consumo de cocaína se deben diferenciar del IMEST por los cambios del ECG, la anamnesis y la exploración física.[45,49]

Los análisis de laboratorio abarcan determinaciones seriadas de los biomarcadores cardíacos (fracción MB de la creatina cinasa [CK-MB], troponinas) para descartar daño cardíaco, hemograma completo, recuento plaquetario, índice internacional normalizado (INR), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), electrólitos, magnesio, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, glucosa y lípidos séricos. Las decisiones de tratamiento no se deben postergar hasta disponer de los resultados. Los biomarcadores cardíacos ayudan a confirmar el diagnóstico del IMEST, examinar la respuesta al tratamiento fibrinolítico, estimar el tamaño del infarto y obtener una información pronóstica.

Se pueden emplear diversas técnicas de imagen para examinar el dolor torácico. Hay que efectuar una radiografía de tórax con un equipo portátil, pero sin demorar el tratamiento de reperfusión. La ecocardiografía transtorácica y/o transesofágica es muy útil para examinar la función ventricular y diagnosticar las complicaciones mecánicas. La tomografía computarizada (TC) de tórax con contraste ayuda a descartar la disección de aorta. La angiografía por TC y la resonancia magnética no están indicadas en los pacientes con un posible IMEST. En la fase aguda no se precisa un estudio radioisotópico.

Evaluación del riesgo inicial

La evaluación global del riesgo facilita al médico la incorporación de las características propias del paciente en un índice semicuantitativo, que da una idea del pronóstico del paciente, indica la agudeza del cuadro y la intensidad del tratamiento necesario y selecciona la ubicación adecuada del tratamiento. Algunos ejemplos de factores pronósticos independientes de la mortalidad temprana en el IMEST son la edad avanzada, una categoría Killip más alta, la parada cardíaca, la taquicardia, la hipotensión, la ubicación del infarto en la cara anterior, los antecedentes de infarto, la diabetes, la insuficiencia renal y los marcadores cardíacos iniciales positivos, así como las ondas Q. El índice de riesgo del IMEST denominado trombólisis en infarto de miocardio (TIMI) (www.mdcalc.com/timi-risk-score-for-stemi) se basa en una variable clínica combinada de mortalidad, accidente cerebrovascular e isquemia recidivante. El riesgo se debe evaluar de forma continuada y repetida durante el ingreso hospitalario índice.

Medicación para la fase aguda

OXÍGENO

Los suplementos de oxígeno están indicados para los enfermos con IMEST con hipoxemia (saturación de oxígeno < 90%) y pueden tener un efecto saludable, aunque placebo, en los demás.[50] La intubación endotraqueal y la ventilación mecánica se necesitan cuando existe una insuficiencia cardíaca congestiva grave, edema pulmonar o complicaciones mecánicas.

NITROGLICERINA

Los nitratos están indicados para aliviar el dolor isquémico y controlar la hipertensión y como vasodilatadores en la insuficiencia VI o en el espasmo coronario. Los resultados de los estudios clínicos muestran un efecto discreto de la nitroglicerina. El análisis combinado de más de 60.000 pacientes tratados con nitratos por vía i.v. u oral en 22 estudios reveló una tasa de mortalidad del 7,7% en el grupo testigo y del 7,4% en el de los nitratos. Estos datos señalan un posible efecto reducido del tratamiento con nitratos sobre las tasas de mortalidad (el número de muertes se reduce en tres o cuatro por cada 1.000 pacientes tratados).[51]

Hay que evitar los nitratos si la PA sistólica inicial es menor de 90 mmHg, si hay una bradicardia o taquicardia intensas o si existe o se sospecha un infarto del VD.[52] Los inhibidores de la fosfodiesterasa potencian los efectos hipotensores de los nitratos al liberar óxido nítrico.[53] Por eso, los nitratos no se deben administrar a los pacientes que hayan tomado un inhibidor de la fosfodiesterasa, para combatir la disfunción eréctil, en las 24 a 48 h previas.

Los pacientes con molestias isquémicas continuadas necesitan nitroglicerina por vía sublingual (0,4 mg) cada 5 min, hasta completar tres dosis en total; luego, hay que evaluar si se precisa su administración i.v. La infusión inicial de 5 a 10 μg/min por vía i.v., con incrementos de 5 a 20 μg/min, hasta el alivio de los síntomas o el descenso de la PA arterial media (en un 10% del valor basal si el enfermo está normotenso o hasta en un 30% en caso de hipertensión) resulta útil. La presión sistólica no debe descender en ningún caso por debajo de 90 o 30 mmHg por debajo de la basal. Dados los efectos marginales del tratamiento, los nitratos no deben usarse si la hipotensión limita el empleo de β-bloqueantes o inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA), que poseen más efectos beneficiosos.

ANALGESIA

El clínico debe ocuparse de dos aspectos del control del dolor: alivio agudo de los síntomas de isquemia y necrosis miocárdica y alivio general de la ansiedad y aprensión que suelen exacerbar el dolor. El dolor, que puede resultar intenso en la fase aguda del IMEST, contribuye al estado hiperadrenérgico, que ha sido implicado en la fisura de la placa y la propagación del trombo, y al descenso del umbral para la fibrilación auricular.

Hay que evitar la tendencia a la infradosificación. El control del dolor cardíaco suele lograrse con una combinación de nitratos, analgésicos opiáceos, oxígeno y β-bloqueantes. El sulfato de morfina sigue siendo el analgésico preferido frente al IMEST. La dosis necesaria depende de la edad y de la constitución corporal, así como de la PA y la frecuencia cardíaca. Se puede aplicar sulfato de morfina (2 a 4 mg por vía i.v., con incrementos de 2 a 8 mg, repetidos en intervalos de 5 a 15 min) hasta alcanzar una dosis total de 10 a 30 mg, en función de las necesidades. La administración de morfina ayuda en particular en el edema agudo de pulmón, donde fomenta la dilatación de las arterias y venas periféricas. Otra consideración importante, si se usan nitratos por vía i.v., es no bajar la PA hasta una cifra que impediría la aplicación de dosis idóneas de morfina.

Los efectos secundarios de la morfina, como la hipotensión, se minimizan manteniendo al paciente en decúbito y elevando los miembros inferiores si la presión sistólica cae a menos de 100 mmHg. El uso concomitante de atropina, en dosis de 0,5 mg por vía i.v., ayuda a reducir los excesivos efectos vagomiméticos de la morfina si sucede una bradicardia o hipotensión importantes. La depresión respiratoria es bastante poco habitual, pero hay que monitorizar la frecuencia respiratoria, sobre todo a medida que mejora el estado cardiovascular. La naloxona, un fármaco antagonista de los opiáceos, revierte en dosis de

0,4 a 2 mg por vía i.v. cada 3 min (hasta 10 mg) los efectos de la morfina si ocurre un problema respiratorio. Las náuseas y los vómitos, efectos secundarios potenciales de las dosis altas de morfina, se combaten con una fenotiacina. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tanto no selectivos como selectivos de la ciclooxigenasa-2, si se exceptúa el ácido acetilsalicílico, no deben administrarse durante el ingreso por IMEST dado el mayor riesgo de mortalidad, reinfarto, hipertensión, insuficiencia cardíaca y rotura del miocardio.[54]

ANTIAGREGANTES

Ácido acetilsalicílico

En el estudio Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2),[55] el ácido acetilsalicílico redujo la mortalidad a los 35 días en un 23%. El descenso relativo de la tasa de mortalidad alcanza un 42% al combinar el ácido acetilsalicílico con la estreptocinasa. En un metaanálisis se comprobó que el ácido acetilsalicílico reducía la reobstrucción coronaria y los episodios de isquemia recidivante después de la fibrinólisis con estreptocinasa o alteplasa.[56] La dosis inicial debe variar entre 162 y 325 mg (se prefieren 325 mg para la ICP-P). Luego se mantendrá de forma indefinida una dosis de mantenimiento de 81 mg, dosis tan eficaz como las superiores y con una toxicidad menor.[57,58] El ácido acetilsalicílico, en supositorios (300 mg) lo pueden usar de forma segura los enfermos con náuseas y vómitos importantes o problemas digestivos altos graves. Si el enfermo presenta hipersensibilidad verdadera al ácido acetilsalicílico (p ej., habones, pólipos nasales, broncoespasmo, anafilaxia), se puede sustituir por el clopidogrel, cuya eficacia resulta, como mínimo, equivalente, siempre que no se procede a la desensibilización.[59] La administración de ibuprofeno o cualquier otro AINE podría limitar el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico.

Clopidogrel

En el estudio Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial/Second Chinese Cardiac Study (COMMIT/CCS-2), la mortalidad, los infartos de miocardio y los accidentes cerebrovasculares de pacientes que recibieron tratamiento conservador en las primeras 12 h desde el inicio de los síntomas, junto con 75 mg de clopidogrel al día, se redujeron en un 13%.[60] En el estudio Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-TIMI 28, disminuyeron en un 20% la mortalidad, los infartos de miocardio y la revascularización urgente de pacientes tratados de forma conservadora, con una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel seguida de una dosis de mantenimiento diaria de 75 mg como parte de la estrategia invasiva precoz para enfermos menores de 75 años (fig. 10-3).[61] En ninguno de estos estudios se observó aumento del sangrado mayor o de las hemorragias intracraneales (HIC). Así pues, se aconseja la biterapia antiagregante con ácido acetilsalicílico y clopidogrel (con una dosis de carga de 300 mg para los pacientes < 75 años) a los pacientes que reciben fibrinólisis o ningún tratamiento de reperfusión. Para la ICP-P se aconseja una dosis de carga de 600 mg.[62] Si se programa el IDAC de un paciente tratado con clopidogrel, el fármaco se suspenderá por lo menos 5 días antes (y, si fuera posible, 7 días antes), a menos que la necesidad de revascularización urgente compense el riesgo de sangrado excesivo.[63]

Prasugrel

El prasugrel, una tienopiridina que inhibe las plaquetas de forma más rápida e intensa que el clopidogrel y con una variabilidad menor, se asoció a mejores resultados que el clopidogrel en los enfermos con IMEST del estudio Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel (TRITON)-TIMI 38. Se programó una ICP en todos los casos.[64,65] La diferencia en la variable principal se debió al menor número de infartos de miocardio no mortales. En un análisis *a posteriori*,[65] los pacientes con infarto de la cara anterior parecieron beneficiarse más del prasugrel. Los enfermos de 75 años o más, con un peso corporal inferior a 60 kg o con antecedentes de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, no deben recibir prasugrel. El prasugrel se suspenderá, si fuera posible, 7 días antes del IDAC o de cualquier cirugía mayor. No se ha investigado el prasugrel en el contexto de la fibrinólisis.

Ticagrelor

El ticagrelor es un nuevo antagonista reversible no tienopiridínico de los receptores $P2Y_{12}$ que se puede administrar por vía oral y no precisa una conversión metabólica hepática hacia la forma activa. En el estudio Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO), la dosis de carga de 180 mg de ticagrelor por vía oral seguida de 90 mg, dos veces al día, ofreció mejores resultados que el clopidogrel, incluido el descenso en la tasa de mortalidad.[66] En comparación con el clopidogrel, las tasas de sangrado no asociadas a el IDAC aumentaron pero no se apreció ninguna diferencia en el sangrado asociado a la cirugía de revascularización. Por eso, el ticagrelor debe suspenderse, como mínimo, 5 días antes del IDAC electivo.

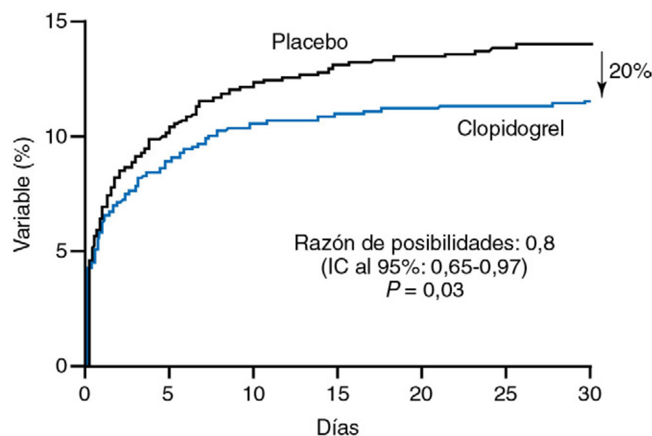


FIGURA 10-3 Incidencia acumulativa de la variable de mortalidad cardiovascular, reinfarto o isquemia recidivante con necesidad de revascularización urgente. La razón de posibilidades de esta variable se redujo significativamente más en el grupo de clopidogrel, en comparación con el grupo placebo, a los 30 días (11,6 frente a 14,1%; razón de posibilidades; 0,8; intervalo de confianza al 95%: 0,65 a 0,97; P = 0,03). *(Modificado de Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al: Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST segment elevation.* N Engl J Med *2005;352:1179-1189.)*

Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

El abciximab, combinado con un tratamiento fibrinolítico, no mejoró la supervivencia de los pacientes de dos estudios.[67,68] Es verdad que redujo las tasas de reinfarto de los enfermos menores de 75 años con un infarto de la cara anterior con elevación del segmento ST, pero aumentó las tasas de hemorragia intracraneal de los sujetos de la tercera edad. Los inhibidores de los receptores de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa se han investigado por vía i.v. como complemento del tratamiento antiagregante en enfermos sometidos a ICP. Sin embargo, gran parte de las pruebas se obtuvieron antes de la era de la combinación de la biterapia antiagregante más el tratamiento anticoagulante. En algunos estudios se evaluaron los antagonistas de la GP IIb/IIIa como complemento del tratamiento antiagregante oral con ICP-P por IMEST.[69-75] En estos estudios se examinó también el horario más idóneo de su administración. A la luz de los resultados de estos y otros estudios, en las guías actuales de la ACC/AHA, el uso de los antagonistas de los receptores de la GP IIb/IIIa (abciximab, tirofibán en dosis altas y eptifibatida en doble embolada) ha recibido una recomendación de categoría IIa si se aplica en el momento de la ICP-P, con colocación de endoprótesis o sin ella, a determinados pacientes con IMEST. Se ha señalado que el beneficio aumenta entre los pacientes con una gran carga trombótica o que no han recibido una dosis de carga adecuada de los inhibidores de $P2Y_{12}$.[30] Se han efectuado estudios para comparar la liberación intracoronaria e i.v. de estos preparados y, en estos momentos, se realizan nuevas investigaciones.[76,77]

ANTICOAGULANTES

Antitrombinas

La heparina no fraccionada (HNF) y la heparina de bajo peso molecular (HBPM) son antitrombinas, que reducen las tasas de reobstrucción de la arteria causante del infarto, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, formación de trombos murales en el ventrículo izquierdo y embolización cerebral. Se recomienda la anticoagulación a los pacientes que no reciben tratamiento de reperfusión, ya que los datos de la era pretrombolítica revelaban un efecto beneficioso, en ausencia de otras intervenciones.[78]

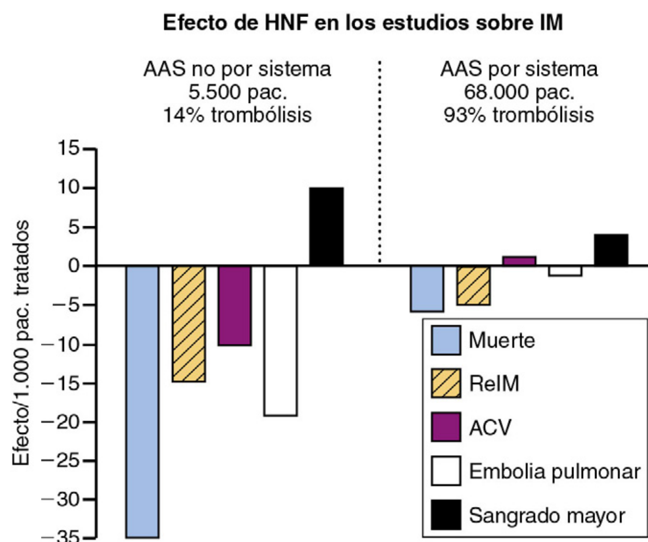


FIGURA 10-4 Efecto de la heparina no fraccionada *(HNF)* en los estudios sobre el infarto de miocardio *(IM)* con elevación del segmento ST. El efecto del tratamiento con HNF por 1.000 pacientes se indica para los estudios, en los que no se administró ácido acetilsalicílico *(AAS)* por sistema *(parte izquierda)* o en los que se aplicó este fármaco por sistema *(parte derecha).* Las ventajas de la HNF se representan bajo la línea horizontal, y el daño se señala encima de la línea. *ACV,* accidente cerebrovascular; *pac.,* pacientes; *ReIM,* reinfarto. *(Modificado de Collins R, Peto R, Baigent C, Sleight P: Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction.* N Engl J Med *1997;336:847-860.)*

Como la estreptocinasa produce una coagulopatía sistémica, el tratamiento antitrombínico adicional con HNF ofrece una pequeña ventaja: salvar únicamente cinco vidas por cada 1.000 pacientes tratados, a costa de uno o dos accidentes cerebrovasculares hemorrágicos y de tres a cinco sangrados sistémicos (fig. 10-4).[78] El tratamiento resulta mejor para los enfermos de alto riesgo con embolia sistémica, como aquellos con grandes infartos o infartos de la cara anterior, fibrilación auricular (FA), embolias previas o un trombo en el ventrículo izquierdo. Si se usan preparados específicos para la fibrina (alteplasa, reteplasa, tenecteplasa), la HNF se administrará por vía i.v. hasta alcanzar un TTPa de 1,5 a 2 veces el control (50 a 70 s). Se recomienda un bolo de 60 U/kg, seguido de una infusión de mantenimiento de 12 U/kg/h (con un máximo de un bolo de 4.000 U y una infusión inicial de 1.000 U/h). Durante la ICP de pacientes que no hayan recibido HNF o fibrinólisis con anterioridad, se aconseja un bolo de 70 a 100 U/kg hasta alcanzar un tiempo de coagulación activado (TCA) de 250 a 300 s, si no se usa ningún inhibidor de la GP IIb/IIIa i.v. Si se emplea un inhibidor de la GP IIb/IIIa i.v., la dosis se reducirá a un bolo de 50 a 70 U/kg para obtener un TCA de 200 a 250 s. Si el enfermo ha recibido tratamiento previo con HNF, durante la ICP-P se aplicarán bolos adicionales, según la necesidad, hasta obtener los objetivos anteriores. Todos los enfermos deben recibir ácido acetilsalicílico y un antiagregante, además de la HNF.[30,78] El tratamiento prolongado con HNF, más allá de 48 h, puede causar una trombocitopenia inducida por la heparina (TIH).

La HBPM se puede considerar una alternativa aceptable a la HNF como tratamiento complementario de los enfermos menores de 75 años, que reciben tratamiento fibrinolítico, siempre y cuando no exista una importante disfunción renal (creatinina sérica > 2,5 mg/dl en los varones o >2 mg/dl en las mujeres). La enoxaparina (bolo de 30 mg i.v. seguido 15 min después de 1 mg/kg por vía subcutánea [s.c.] cada 12 h hasta el alta hospitalaria), combinada con tenecteplasa en dosis plenas, es el régimen mejor estudiado entre los enfermos de menos de 75 años (fig. 10-5).[79] Sin embargo, los pacientes ancianos presentan una tasa exagerada e inadmisible de HIC con esta dosis.[79] En este caso, el bolo i.v. inicial se elimina y la dosis s.c. se reduce a 0,75 mg/kg cada 12 h. En combinación con el clopidogrel, la HBPM comporta una mejora significativa de la tasa de permeabilidad de la arteria causante del infarto y un descenso de las tasas de mortalidad/infarto de miocardio, en comparación con la HNF.[80] En los grupos de HBPM y HNF ocurrieron sangrados mayores en el 2,1 y el 1,4%, respectivamente.[80-82] Con independencia de la edad, si el aclaramiento estimado de creatinina es menor de 30 ml/min, el régimen s.c. será de 1 mg/kg cada 24 h. En caso de tratamiento previo con enoxaparina, si la última dosis s.c. se administró, como mínimo, de 8 a 12 h antes de la ICP programada, deberá aplicarse una dosis i.v. de 0,3 mg/kg. Si la última dosis s.c. se administró en las últimas 8 h antes de la ICP, no se administrará más enoxaparina.[68,83] La dosis de mantenimiento de enoxaparina se mantendrá durante el ingreso o hasta la revascularización. Hace poco se ha comprobado que el uso de la enoxaparina en el seno de la ICP-P es preferible al de HNF para reducir los episodios de isquemia y proporciona tasas comparables de sangrado.[84] En un estudio no aleatorizado, Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE), la enoxaparina pareció asociarse a un riesgo menor de resultados cardiovasculares adversos que la HNF.[85]

Inhibidores directos de la trombina

Los inhibidores directos de la trombina, como la bivalirudina, se unen a los sitios de reconocimiento del sustrato y catalíticos de la trombina. De esta manera, bloquean directamente la formación de fibrina a partir del fibrinógeno e inhiben el componente de agregación plaquetaria inducido por la trombina. En el estudio Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI), las tasas de los principales episodios cardíacos adversos resultaron idénticas en los grupos de monoterapia con bivalirudina y de HNF más inhibidores de la GP IIb/IIIa, pero la bivalirudina redujo el sangrado mayor y la mortalidad por todas las causas (3,4 frente a 4,8%; $P = 0{,}03$).[72] Este estudio se cuestionó por su diseño abierto, la administración de HNF antes de la aleatorización al 66% de los enfermos del grupo de bivalirudina, la definición del sangrado mayor, que incluía los hematomas de 5 cm, y la variable combinada principal de eficacia y seguridad. Es posible que la mayor trombosis inicial de la endoprótesis en el grupo de la bivalirudina y el exceso de hemorragia con la HNF más los inhibidores de la GP IIb/IIIa se relacionara con el grado de inhibición plaquetaria y la actividad antitrombínica asociada a estos tratamientos. La bivalirudina representa una alternativa aceptable a la HNF y a los antagonistas de los receptores de la GP IIb/IIIa para apoyar la ICP-P, con pretratamiento de HNF o sin él, sobre todo si aumenta el riesgo de las complicaciones hemorrágicas.[30]

La bivalirudina es útil para los pacientes con TIH y/o alto riesgo de sangrado.[30,86] Si el paciente ha recibido HNF, hay que esperar 30 min y administrar un bolo de 0,75 mg/kg y después una infusión de 1,75 mg/kg/h (la dosis se reduce hasta 1 mg/kg/h entre los enfermos con un aclaramiento de creatina < 30 ml/min), junto con ácido acetilsalicílico y 600 mg de clopidogrel. Si no se ha administrado heparina con anterioridad, se aplicará de inmediato el bolo y la infusión.

Fondaparinux

El fondaparinux, un inhibidor pentasacárido indirecto del factor Xa que se usa poco en EE. UU., se ha evaluado en el estudio Sixth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS 6).[87] Las ventajas del fondaparinux se limitaron a los enfermos que habían recibido tratamiento fibrinolítico o no se habían sometido a reperfusión, pues experimentaron menos hemorragias. No se advirtió ningún beneficio sino una tendencia al daño entre los que recibieron ICP-P. La dosis inicial es de 2,5 mg i.v. y se sigue de inyecciones s.c. de 2,5 mg, una vez al día, durante el ingreso (si la creatinina sérica es <3 mg/dl).

β-BLOQUEANTES

Los β-bloqueantes reducen la demanda de oxígeno al disminuir la frecuencia cardíaca, la PA sistémica y la contractilidad miocárdica. El descenso de la frecuencia cardíaca prolonga el período diastólico y puede aumentar la perfusión subendocárdica. Entre los pacientes que no reciben fibrinolíticos, estos fármacos parecen reducir el tamaño del infarto[88] y la tasa de mortalidad,[89] de acuerdo con los primeros estudios. Entre los enfermos que recibieron fibrinolíticos no se ha observado, en los estudios recientes, un descenso de la mortalidad,[90,91] pero sí de las tasas de isquemia recidivante y de reinfarto. Además, se ha propuesto que los β-bloqueantes reducen las arritmias ventriculares y el riesgo de hemorragia intracerebral del tratamiento fibrinolítico. La base de la evidencia favorable a los β-bloqueantes se ha establecido a lo largo de más de 25 años en un entorno terapéutico distinto del actual. En el COMMIT/CCS-2 se subrayó el riesgo potencial de los β-bloqueantes i.v. para los pacientes con insuficiencia cardíaca grave o shock cardiógeno.[92] La administración i.v. de β-bloqueantes resulta razonable si el

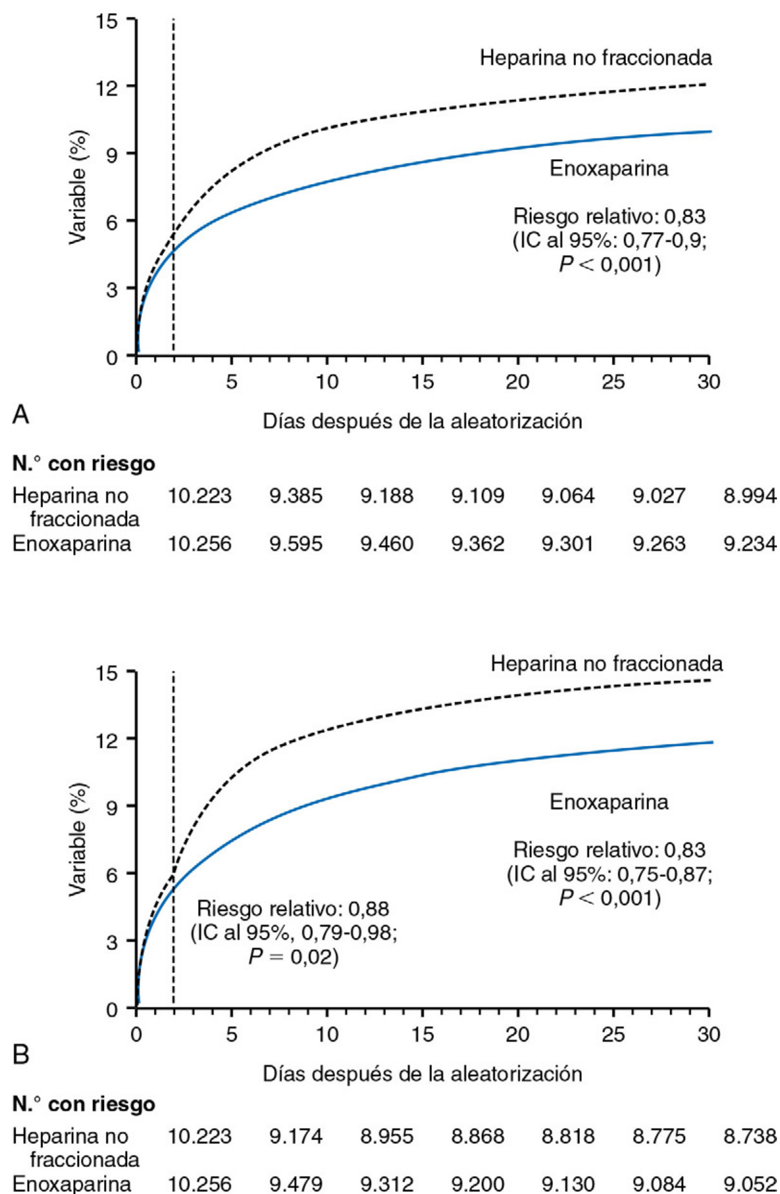


FIGURA 10-5 Incidencia acumulativa de la variable principal (muerte o infarto de miocardio no mortal) y secundaria (muerte, infarto de miocardio no mortal o revascularización urgente). **A.** La tasa de la variable principal a los 30 días resultó significativamente más baja en el grupo de enoxaparina que en el de la heparina no fraccionada (9,9 frente a 12%; $P < 0,001$ mediante la prueba del rango logarítmico). La *línea vertical de trazos* indica la comparación en el día 2 (comparación farmacológica directa), donde se advirtió una tendencia favorable a la enoxaparina. **B.** La tasa de la variable secundaria a los 30 días en el grupo de la enoxaparina resultó significativamente más baja que en el de la heparina no fraccionada (11,7 frente a 14,5%; $P < 0,001$ mediante la prueba del rango logarítmico). La diferencia alcanzó ya significación a las 48 h (6,1% en el grupo de la heparina no fraccionada frente a 5,3% en el de la enoxaparina; $P = 0,02$ mediante la prueba del rango logarítmico). El intervalo mostrado es el tiempo (en fracciones de 24 h) desde la aleatorización hasta algún episodio o hasta la última visita de seguimiento. *IC,* intervalo de confianza. *(Modificado de Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al, for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators: Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevated myocardial infarction.* N Engl J Med *2006;354:1477-1488.)*

enfermo se encuentra hipertenso en el momento de la presentación y no manifiesta signos de insuficiencia cardíaca, bajo gasto o riesgo de shock cardiógeno (edad > 70 años, PA sistólica < 120 mmHg, taquicardia sinusal > 110 lpm, frecuencia cardíaca < 60 lpm) u otra contraindicación relativa, como bloqueo auriculoventricular (AV) importante de primer grado, un bloqueo AV de segundo o de tercer grado o asma o enfermedad reactiva de la vía respiratoria activa. Por lo demás, el tratamiento oral con los β-bloqueantes debe iniciarse en las primeras 24 h, salvo contraindicaciones, y se ajustará en función de la tolerancia durante el ingreso índice. Los enfermos que no toleran el bloqueo β en las primeras 24 h (aquellos con insuficiencia moderada o grave del ventrículo izquierdo) precisan una revisión de las medidas de prevención secundaria. Parece prudente empezar con 25 a 50 mg de metoprolol (o un equivalente) cada 6 h y pasar a una dosis máxima de 200 mg/día por vía oral o hasta la dosis máxima tolerada. En caso de bradicardia o hipotensión con el tratamiento se puede administrar isoprenalina (1 a 5 μg/min).

Tratamiento de reperfusión

CONCEPTOS GENERALES

Todos los enfermos con IMEST son evaluados de forma rápida para sopesar el tratamiento de reperfusión y establecer la estrategia correspondiente inmediatamente después de contactar con el sistema médico. Es verdad que puede ocurrir una reperfusión espontánea y veloz de la arteria obstruida por el infarto, pero para restablecer el flujo se precisa de ordinario un tratamiento fibrinolítico o una ICP-P. En cada lugar debe existir un plan de cribado y traslado (v. fig. 10-2). La permeabilidad temprana, completa y sostenida de la arteria causante del infarto es un determinante esencial del pronóstico a corto y largo plazo, con independencia de que se logre la reperfusión mediante fibrinólisis[33] o ICP-P.[93] Hay que aplicar tratamiento de reperfusión a los pacientes con IMEST, cuyos síntomas hayan empezado en las últimas 12 h o incluso en las últimas 12 a 24 h si hay signos clínicos de isquemia mantenida. La ICP-P es el método preferido para la reperfusión cuando existen facultativos experimentados y se puede aplicar a tiempo. Hay que tratar de acortar, por todos los medios, el plazo desde el inicio de los síntomas hasta el contacto con el sistema de atención médica e implementar una estrategia de reperfusión que se ajuste a los objetivos de ese sistema asistencial. Para ello, el tiempo desde el primer contacto médico hasta la colocación de la aguja (o desde la llegada de la atención de urgencia hasta la colocación de la aguja) para el tratamiento fibrinolítico debe ser de 30 min o el tiempo desde el primer contacto médico hasta la colocación del balón (o desde la llegada del servicio de urgencias hasta la colocación del balón) para la ICP-P, de 90 min en al menos el 75% de los pacientes con IMEST no trasladados. Estos objetivos no se deben concebir como tiempos «ideales», sino más bien como el período más largo que debe admitirse en cada caso, a menos que exista un buen motivo para la demora, como la incertidumbre diagnóstica, la necesidad de evaluar y tratar otros trastornos potencialmente mortales (p. ej., insuficiencia respiratoria) o retrasos derivados de la decisión

de un paciente, debidamente informado, con respecto al tratamiento. El traslado desde un hospital sin capacidad para la ICP hasta otro con capacidad para la ICP-P y angiografía se prefiere si se puede efectuar de manera sistemática en un tiempo inferior a 120 min desde el primer contacto médico hasta la colocación del balón o del dispositivo. Cuando no haya contraindicaciones, el tratamiento fibrinolítico se administrará si el tiempo previsto desde el primer contacto médico hasta la colocación del dispositivo es mayor de 120 min.[36] Los enfermos que acudan a un hospital sin capacidad para la ICP precisan una evaluación rápida de: 1) el tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas; 2) el riesgo de mortalidad del IMEST en función de las características del paciente y de la localización del infarto; 3) el riesgo de hemorragia, y 4) el tiempo requerido para el traslado y el intervalo desde el primer contacto médico hasta la colocación del balón o del dispositivo.

Pese a que la fibrinólisis y la ICP-P restablezcan el flujo de la arteria responsable del infarto, la perfusión de la zona infartada puede verse todavía mermada por una combinación del daño microvascular y la lesión por reperfusión.[94]

Tiempo desde el inicio de los síntomas

El tratamiento fibrinolítico, si se aplica en las primeras 2 h (en particular, en la primera), puede abortar, en ocasiones, el infarto de miocardio y reducir de manera llamativa las tasas de mortalidad.[32,33] La fibrinólisis prehospitalaria reduce los retrasos terapéuticos hasta en 1 h y permite que la mayoría de los pacientes reciban tratamiento en las 2 primeras horas desde el inicio de los síntomas, disminuyendo las tasas de mortalidad en un 17%, en comparación con los resultados obtenidos cuando el tratamiento se inicia en el hospital.[95] Sin embargo, la eficacia de los fibrinolíticos para disolver el trombo se reduce conforme aumenta la demora terapéutica.[96] En cambio, la ICP-P casi nunca se puede efectuar en las primeras 2 h desde el inicio de los síntomas, si bien las tasas de reperfusión mejoran las del tratamiento fibrinolítico y no dependen del tiempo. A pesar de que en los estudios Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (CAPTIM)[97] y Primary Angioplasty in Patients Transferred from General Community Hospitals to Specialized PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) Units with or Without Emergency Thrombolysis (PRAGUE) 2[98] se obtuvieron conclusiones diferentes sobre la superioridad global de la ICP-P frente a la fibrinólisis, al analizar los subgrupos según el tiempo transcurrido hasta el tratamiento, los resultados se asemejaron. Los pacientes de CAPTIM tratados en las primeras 2 h desde el inicio de los síntomas presentaron una evolución más favorable con la administración prehospitalaria del activador del plasminógeno tisular que con el traslado para la ICP-P.[99] Los pacientes de PRAGUE 2 que habían recibido tratamiento en las primeras 3 h del comienzo de los síntomas mostraron una tasa de mortalidad equivalente, tanto con la administración de estreptocinasa como con el traslado para ICP-P.[98] Por último, en los dos estudios, la ICP-P arrojó mejores resultados entre los pacientes cuyos síntomas duraron más de 3 h.

Estratificación del riesgo en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST

Existen diferentes instrumentos para cuantificar el riesgo (fig. 10-6).[100-102] Los pacientes con un riesgo de mortalidad bajo muestran resultados similares con la fibrinólisis y la ICP-P.[103,104] Aquellos con un infarto anterior de miocardio con elevación del segmento ST,[103,104] una edad avanzada, insuficiencia cardíaca congestiva,[105] o shock cardiógeno[106] evolucionan mejor con la ICP-P. El punto de equilibrio de una y otra estrategia se corresponde con un riesgo de mortalidad del 3% a los 30 días.[107]

Riesgo de hemorragia

Cuanto mayor es el riesgo de sangrado con el tratamiento fibrinolítico, más debe fomentarse la ICP-P como estrategia de reperfusión. El mayor riesgo de hemorragia intracraneal de los ancianos es un factor poderoso que inclina la balanza hacia la ICP-P en este subgrupo.

Tiempo previsto de traslado y de puerta-balón

La ICP-P resulta superior al tratamiento fibrinolítico y se puede efectuar de manera rápida por equipos experimentados en hospitales con un alto volumen de intervenciones. El beneficio advertido en los estudios clínicos aleatorizados (fig. 10-7)[109-113] se vio fuertemente influido por la disminución de los reinfartos no mortales. En diversos estudios se ha señalado un efecto beneficioso del traslado de los pacientes desde un hospital sin capacidad para la ICP hasta otro donde se puede aplicar la ICP-P.[36,114] Solo el 25% de los hospitales estadounidenses tienen capacidad para la ICP-P. A pesar de que el traslado de los pacientes pueda resultar útil, de acuerdo con varios estudios, los tiempos de traslado se antojan excesivamente largos. Según el National Cardiovascular Data Registry,[115] solamente el 9,9% de los pacientes trasladados recibieron tratamiento mediante ICP-P en los primeros 90 min y los tiempos puerta-balón excedieron de 3 h en un 30%. Si el tiempo previsible desde el primer contacto médico hasta la colocación del dispositivo endovascular excede de 120 min, debe efectuarse la fibrinólisis en caso de que no existan contraindicaciones.

TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

Indicaciones y contraindicaciones

Si no hay ninguna contraindicación y se demora la ICP-P, se administrarán fibrinolíticos a los pacientes con IMEST que presenten síntomas desde 12 h antes, así como una elevación del segmento ST superior a 0,1 mV en al menos dos derivaciones contiguas o un BRI nuevo o presuntamente nuevo. Otros aspirantes potenciales son los enfermos con un infarto verdadero de la cara posterior y aquellos cuyos síntomas duran de 12 a 24 h y se asocian a elevación del segmento ST. El cuadro 10-1 contiene las contraindicaciones y cautelas para el uso de los fibrinolíticos. La hemorragia, sobre todo la intracraneal, es el riesgo principal, pues resulta mortal en más de la mitad de los casos. Se han elaborado algunos modelos para estimar el riesgo de hemorragia intracraneal después de la fibrinólisis.[116-118] Los pacientes con un riesgo de hemorragia intracraneal superior al 4% precisan ICP-P más que fibrinolíticos. La estreptocinasa sin heparina comporta la tasa más baja de HIC.

Beneficio sobre la mortalidad

En los estudios controlados con placebo se ha comprobado el beneficio del tratamiento fibrinolítico para la supervivencia.[55,119-121] La mortalidad se reduce más en las primeras horas de la sintomatología, sobre todo en la primera hora, debido al rescate del miocardio isquémico y a la disminución del tamaño del infarto. Los beneficios sobre la mortalidad que ocurren con los tratamientos tardíos se relacionan más con una mayor curación del infarto y remodelación miocárdica, una heterogeneidad eléctrica reducida y un menor número de arritmias ventriculares potencialmente mortales. Los pacientes con BRI, infarto de la cara anterior, hipotensión y taquicardia corren más riesgo de IMEST y obtienen un mayor beneficio terapéutico.[32] El riesgo del paciente con un infarto de la cara inferior y el beneficio terapéutico potencial aumentan si se daña el VD, si desciende el segmento ST en las derivaciones precordiales o si ocurre un bloqueo cardíaco completo.[122] El número de derivaciones ECG afectadas y la magnitud de la desviación del segmento ST predicen de manera extraordinaria el riesgo de IMEST.[43] Es probable que los pacientes mayores de 75 años deban recibir ICP, pero el número absoluto de vidas salvadas por cada 1.000 pacientes que reciben fibrinolíticos es, en realidad, mayor que entre los enfermos más jóvenes (34 frente a 28), si se compara con un placebo.[123]

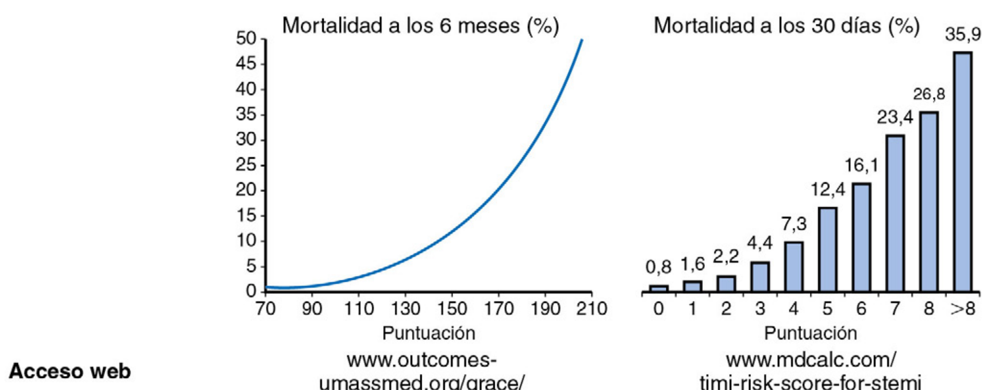
Efectos sobre la función ventricular izquierda

La reperfusión temprana y satisfactoria reduce el tamaño del infarto, preserva la motilidad parietal regional, disminuye la dilatación ventricular y mantiene la función global del ventrículo izquierdo, un elemento que predice bastante bien la supervivencia. El restablecimiento del flujo por la arteria responsable del infarto no refleja la reperfusión microvascular, que se evalúa mejor a través del tatuaje miocárdico en la angiografía, la perfusión del contraste en la ecocardiografía o la desaparición inmediata de la elevación del segmento ST en el ECG. Una mala reperfusión microvascular comporta un incremento en el tamaño del infarto y de la morbilidad y de la mortalidad.

Complicaciones

La complicación principal del tratamiento fibrinolítico es la hemorragia, que puede precisar transfusión, o no. Los factores de riesgo son la edad avanzada, el sexo femenino, un menor peso corporal y la hipertensión. La hemorragia intracraneal comprende la hemorragia parenquimatosa, la hemorragia intraventricular, la hemorragia subaracnoidea, el hematoma subdural y el hematoma epidural. Los signos habituales de presentación son los cambios bruscos del nivel de conciencia, los signos neurológicos unifocales o multifocales, el coma, la cefalea, las náuseas, los vómitos y las convulsiones. La aparición de un cambio del nivel de conciencia durante o después de la reperfusión, sobre todo en las primeras 24 h, se

	GRACE Índice de riesgo	Índice de riesgo TIMI IMEST
Población	Todos los SCA	IMEST
Resultado	Muerte	Muerte
Elementos principales	9	8
Edad	X	X
Sexo		
IM previo/EAC	X	X*
DM, FRC		X
Ritmo de los sx		
Peso		X
FC	X	X
PAS	X	X
ICC	X	X
ECG	X	X
CKMB/cTn	X	
Cr sérica	X	
ICP intrahospitalaria	X	
Demora del trat.		X
Máx. puntuación posible	263	14
Estadístico c	0,81	0,78



Acceso web	www.outcomes-umassmed.org/grace/	www.mdcalc.com/timi-risk-score-for-stemi

FIGURA 10-6 Resumen de las puntuaciones del riesgo clínico en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST *(IMEST)*. El estadístico c notificado procede del conjunto derivado. *CKMB,* fracción MB de la creatina cinasa; *Cr,* creatinina; *cTn,* troponina cardíaca; *EAC,* enfermedad arterial coronaria; *ECG,* electrocardiograma; *DM,* diabetes mellitus; *FC,* frecuencia cardíaca; *FRC,* factores de riesgo cardíacos; *GRACE,* Global Registry of Acute Coronary Events; *IM,* infarto de miocardio; *ICC,* insuficiencia cardíaca congestiva; *ICP,* intervención coronaria percutánea; *máx.,* máximo; *PAS,* presión arterial sistólica; *SCA,* síndrome coronario agudo; *sx,* síntomas; *trat.,* tratamiento. *(Tomado de Morrow DA. Cardiovascular risk prediction in patients with stable and unstable coronary heart disease.* Circulation *2010;121:2681-2691.)*

debe atribuir, mientras no se demuestre lo contrario, a una hemorragia intracraneal (fig. 10-8). Se suspenderán los tratamientos fibrinolítico, antiagregante y anticoagulante hasta que se descarte cualquier signo de hemorragia intracraneal en el estudio de imagen del cerebro. Se establecerá la consulta con un neurólogo o un neurocirujano, en función de las circunstancias clínicas. Se tomarán medidas inmediatas para reducir la presión intracraneal, como la infusión de manitol, la elevación a 30° de la cabecera de la cama, la intubación endotraqueal y la hiperventilación hasta obtener una pCO_2 de 25 a 30 mmHg. El crioprecipitado (10 U) aumenta las cifras de fibrinógeno en aproximadamente 0,7 g/l y las concentraciones del factor VIII en un 30% de los adultos de 70 kg. El plasma fresco congelado restablece los valores de los factores V y VIII. La protamina (1 mg/100 U de HNF administrada en las 4 h anteriores) revierte la anticoagulación con heparina. Las transfusiones de plaquetas (6 a 8 U) se pueden aplicar si el tiempo de sangría resulta anómalo. Hay que optimar la PA y la glucemia. Algunos pacientes precisan una evacuación neuroquirúrgica del sangrado intracraneal.[124]

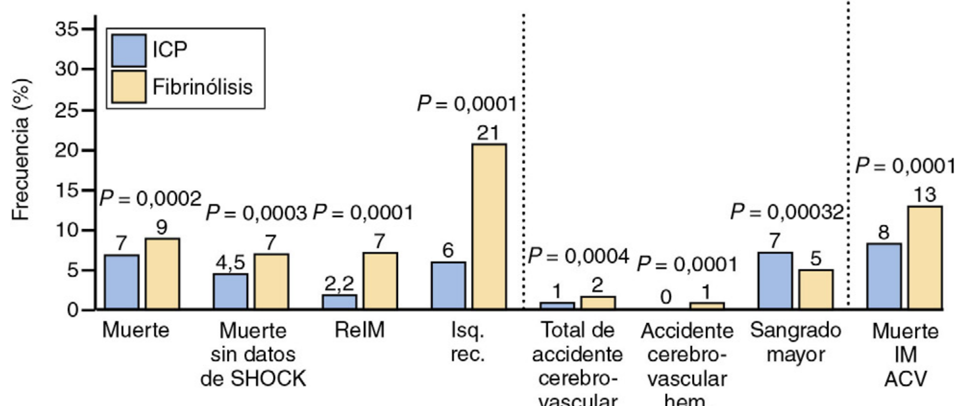
Comparación de los fibrinolíticos

Los fibrinolíticos son activadores del plasminógeno. La plasmina disuelve la malla de fibrina que aglutina a los eritrocitos y plaquetas en forma de trombo. Los cuatro fármacos aprobados para administración i.v. se comparan en la tabla 10-2. La alteplasa reduce la morbilidad y mortalidad más que la estreptocinasa, pero es más costosa y confiere un riesgo ligeramente mayor de hemorragia intracraneal.[125] La dosificación en bolo de la reteplasa[126] o tenecteplasa[127] proporciona resultados equivalentes a los de la alteplasa. La relación coste/beneficio para los medicamentos más caros es mayor entre los pacientes con una zona miocárdica importante de riesgo y un riesgo bajo de hemorragia intracraneal. Algunos clínicos administran estreptocinasa cuando el tamaño previsible del infarto es pequeño o el riesgo de hemorragia intracraneal parece más alto, pero no se debe readministrar debido a la alta prevalencia de anticuerpos neutralizantes.

INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

Primaria

Más del 90% de los pacientes con IMEST pueden aspirar a la ICP-P. Se han descrito tasas de permeabilidad superiores al 90% y tasas de flujo TIMI-3 del 70 al 90%. Si se dispone de la ICP-P inmediata, deberá aplicarse a todo paciente con IMEST (incluido el infarto verdadero de la cara posterior) o con un infarto más un BRI nuevo o presuntamente nuevo que pueda ser objeto de ICP sobre la arteria responsable del infarto en las primeras 12 h de la sintomatología (o >12 h si persisten los síntomas de isquemia), si se puede efectuar de manera oportuna (con inflado del balón en los primeros 90 min desde la presentación) por personas expertas (que realicen más de 75 ICP al año). Esta técnica deberá ser



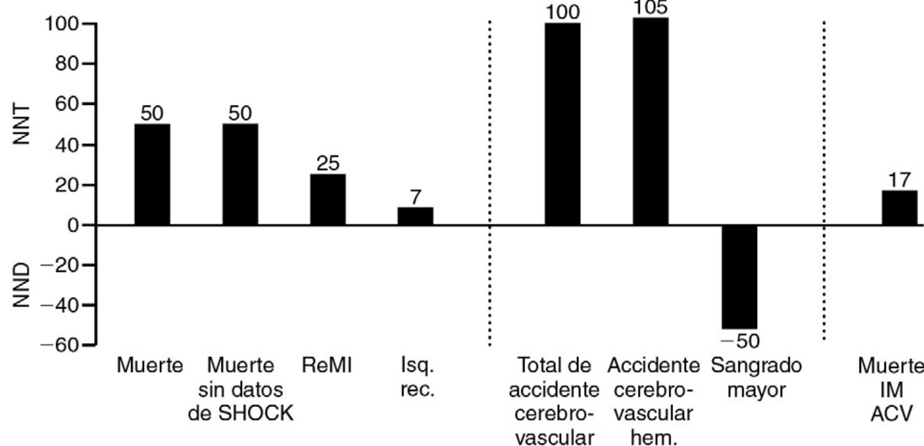


FIGURA 10-7 Intervención coronaria percutánea *(ICP)* frente a fibrinólisis en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST). La evolución a corto (4 a 6 semanas, *parte superior izquierda*) y largo plazo *(parte superior derecha)* de las diferentes variables se corresponde con la de pacientes con IMEST a quienes se asignó al azar a la ICP o la fibrinólisis como método de reperfusión en 23 estudios (N = 7.739). Dependiendo de la frecuencia de los episodios de cada variable en los dos grupos de tratamiento, se ilustra el número de enfermos que es necesario tratar *(NNT)* o el número que se necesita para hacer daño *(NND)* a corto *(parte inferior izquierda)* y largo plazo *(parte inferior derecha)*. La magnitud de las diferencias en la mortalidad, el reinfarto y el accidente cerebrovascular entre los tratamientos varía según que se compare la ICP frente a la estreptocinasa o a un preparado específico de la fibrina. Así, si se compara la ICP con la alteplasa y se descarta el estudio Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK), la tasa de mortalidad representa el 5,5 frente al 6,7% (razón de posibilidades: 0,81; intervalo de confianza al 95%: 0,64 a 1,03; $P = 0{,}081$). *ACV,* accidente cerebrovascular; *hem.,* hemorrágico; *IM,* infarto de miocardio; *isq. rec.,* isquemia recidivante; *ReIM,* reinfarto. *(Modificado de from Keeley EC, Boura JA, Grines CL: Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials.* Lancet *2003; 361:13-20.)*

Cuadro 10-1 Contraindicaciones y cautelas para la fibrinólisis en el IMEST*

Contraindicaciones absolutas

- Antecedentes de hemorragia intracraneal
- Lesión vascular cerebral estructural conocida (p. ej., malformación auriculoventricular)
- Neoplasia intracraneal maligna conocida (primaria o metastásica)
- Accidente cerebrovascular isquémico en el trimestre anterior, SALVO accidente cerebrovascular isquémico agudo en las últimas 3 h
- Posible disección aórtica
- Sangrado activo o diátesis hemorrágica (descartada la menstruación)
- Traumatismo craneoencefálico facial contuso importante en el último trimestre

Contraindicaciones relativas

- Historia de hipertensión controlada, grave y mal controlada
- Hipertensión no controlada grave en el momento de la presentación (PAS > 180 o PAD > 110 mmHg)†
- Antecedentes de accidente cerebrovascular isquémico > 3 meses antes, demencia o anatomía patológica intracraneal conocida no incluida en las contraindicaciones
- RCP traumática o prolongada (>10 min) o cirugía mayor (<3 semanas)
- Hemorragia interna reciente (en las últimas 2-4 semanas)
- Punciones vasculares en lugares no compresibles
- Para estreptocinasa/anistreplasa: exposición previa o reacción alérgica previa a estos preparados
- Embarazo
- Úlcera péptica activa
- Uso actual de anticoagulantes: cuanto más alto es el INR, mayor es el riesgo de hemorragia

*Debe contemplarse como una orientación para la toma de decisiones clínicas, pero no resultan exhaustivas ni definitivas.
†Puede constituir una contraindicación absoluta para los pacientes de bajo riesgo con infarto de miocardio.
IMEST, infarto de miocardio con elevación del segmento ST; *INR,* índice internacional normalizado; *PAD,* presión arterial diastólica; *PAS,* presión arterial sistólica; *RCP,* reanimación cardiopulmonar.
Modificado de Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;588-636.

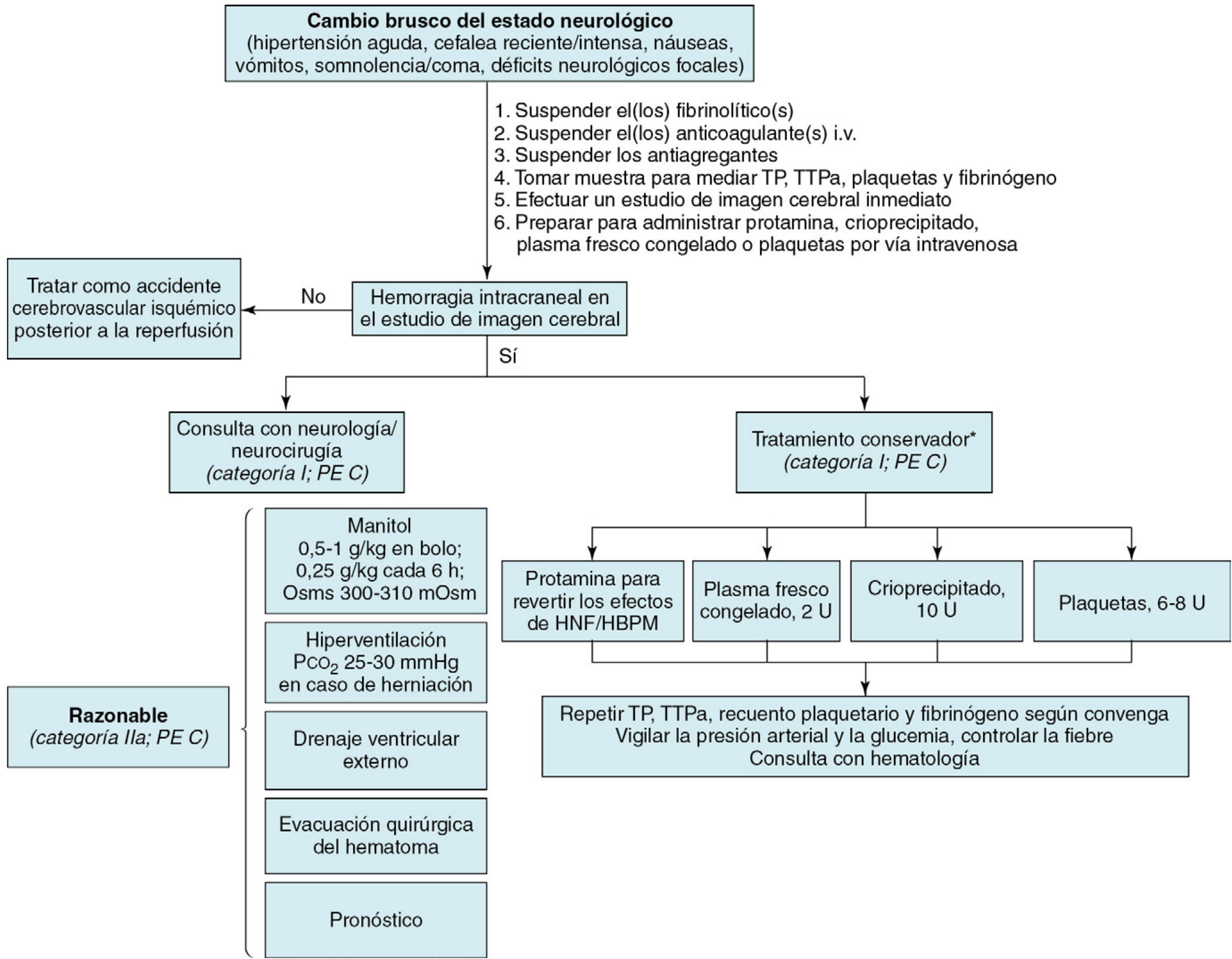


FIGURA 10-8 Algoritmo para evaluar la hemorragia intracraneal que complica el tratamiento fibrinolítico por infarto de miocardio con elevación de ST. *Según dicten las circunstancias clínicas. *HBPM,* heparina de bajo peso molecular; *HNF,* heparina no fraccionada; *Osms.,* osmolalidad sérica; *PE,* peso de la evidencia; *TP,* tiempo de protrombina; *TTPa,* tiempo de tromboplastina parcial activada. *(Modificado de The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group: A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke: Experience at eight centers and implications for community practice and patient care.* Stroke *1997;28:1530-40.)*

TABLA 10-2 Comparación de los fibrinolíticos aprobados

	ESTREPTOCINASA	ALTEPLASA	RETEPLASA	TENECTEPLASA
Dosis	1,5 MU durante 30-60 min	Hasta 100 mg en 90 min (según el peso)*	10 U × 2, cada uno en 2 min	30-50 mg (según el peso)
Administración en bolo	No	No	Sí	Sí
Antigénico	Sí	No	No	No
Reacciones alérgicas (sobre todo, hipotensión)	Sí	No	No	No
Disminución sistémica del fibrinógeno	Intensa	Leve	Moderada	Mínima
Tasas de permeabilidad a los 90 min (% aproximado)	50	75	75	75
Flujo TIMI de grado 3 (%)	32	54	60	63
Coste (en dólares) por dosis	613$	2.974$	2.750$	2.833$ para 50 mg

*Bolo de 15 mg, infusión de 0,75 mg/kg durante 30 min (máximo: 50 mg) seguida de 0,5 mg/kg, sin exceder de 35 mg en los siguientes 60 min hasta completar un máximo global de 100 mg.
†30 mg para personas con un peso < 60 kg; 35 mg para personas con un peso de 60-69 kg; 40 mg para personas con un peso de 70-79 kg; 45 mg para un peso de 80-89 kg; 50 mg para personas ≥ 90 kg.
MU, millones de unidades; *TIMI,* trombólisis en infarto de miocardio.
Modificado de Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.

respaldada por personal experto en un laboratorio adecuado (donde se ejecuten más de 400 ICP al año, de ellas como mínimo 36 como ICP-P del IMEST, y se disponga de capacidad para la cirugía cardíaca).[128]

Los estudios clínicos aleatorizados con pacientes selectos, efectuados por profesionales expertos, indican que las tasas de mortalidad a corto plazo de los enfermos tratados mediante ICP son menores (5 frente a 7%; riesgo relativo [RR]: 0,7; intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,58 a 0,85; $P = 0{,}0002$), así como las del reinfarto no mortal (3 frente a 7%; RR: 0,35; IC al 95%: 0,27 a 0,45; $P = 0{,}0003$), y las del accidente cerebrovascular hemorrágico (0,05 frente a 1%; RR: 0,05; IC al 95%: 0,006 a 0,35; $P = 0{,}0001$), en comparación con los que reciben fibrinolíticos, si bien el riesgo de sangrado mayor se eleva (7 frente a 5%; RR: 1,3; IC: 1,02 a 1,65; $P = 0{,}032$) (v. fig. 10-7).[109] Las diferencias de eficacia se reducen cuando se compara la ICP con la alteplasa, se autoriza la estrategia invasiva después del tratamiento fibrinolítico, el paciente recibe tratamiento por facultativos más inexpertos o en establecimientos con un reducido volumen de intervenciones o se prolongan en exceso los tiempos puerta-balón.

La ventaja de la ICP-P para la supervivencia depende del tiempo (fig. 10-9). Para reproducir los resultados de los estudios aleatorizados, en los que la ICP-P corrió a cargo de profesionales experimentados, pero con un retraso medio adicional de la ICP-P en lugar del tratamiento fibrinolítico de 40 min, es necesario respetar criterios rigurosos de actuación: tiempos puerta-balón inferiores a 90 min, tasas de flujo TIMI 2/3 en más del 90% de los pacientes, tasas de cirugía urgente de derivación inferiores al 2% y aplicación de la ICP-P a más del 85% de los pacientes trasladados al laboratorio de hemodinámica. Las tasas de mortalidad intrahospitalaria, ajustadas según el riesgo, deben ser menores que el 7% en los enfermos sin shock cardiógeno y comparables a las descritas con el tratamiento fibrinolítico,[109] aparte de compatibles con los resultados de los registros previamente publicados en los que las tasas de mortalidad de una y otra estrategia terapéutica no variaron.[34,129-131] Si no se pueden cumplir los criterios de actuación especificados más arriba, se sopesará el tratamiento fibrinolítico, salvo que exista alguna contraindicación.

La ICP-P acorta sobre todo la mortalidad de los pacientes de alto riesgo. Esta intervención se ha asociado a un descenso absoluto del 9% en la tasa de mortalidad a los 30 días en el shock cardiógeno[106] y a un descenso del 33% en el riesgo relativo de la insuficiencia cardíaca congestiva (frente al 9% con el tratamiento fibrinolítico).[111] Si se compara con la fibrinólisis, la ICP-P reduce las tasas de mortalidad de los enfermos con un infarto de la cara anterior, pero las diferencias desaparecen en las demás localizaciones.[109,110] Las tasas de reoclusión representan el 15% tras la angioplastia coronaria trasluminal percutánea (ACTP) y el 5% tras la colocación de la endoprótesis, en comparación con el 30% con el tratamiento fibrinolítico.[132] Entre las complicaciones potenciales cabe citar los problemas con la guía arterial; las reacciones adversas a la sobrecarga de volumen, el medio de contraste o la medicación antitrombótica; complicaciones de tipo técnico, y complicaciones de la reperfusión.

El tratamiento antiagregante y antitrombótico que se recomienda como complemento de la estrategia de perfusión mediante ICP-P se ofrece en las tablas 10-3 y 10-4.

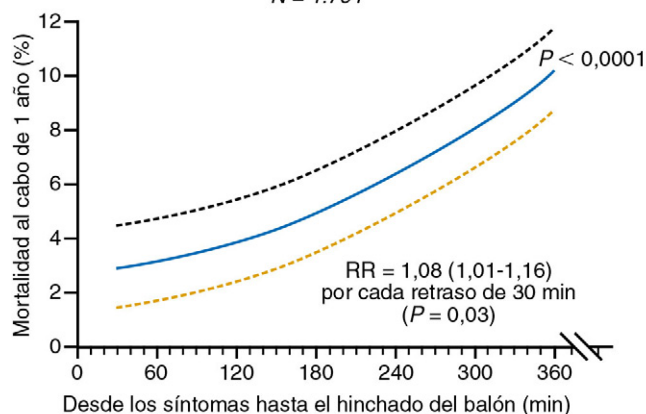


FIGURA 10-9 Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la colocación del balón y mortalidad de la intervención coronaria percutánea *(ICP)* en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST. La relación entre el tiempo transcurrido hasta el tratamiento y la muerte al cabo de 1 año, a modo de función continua, se examinó con un modelo de regresión cuadrática. Las líneas de trazos representan los intervalos de confianza al 95% de la tasas de mortalidad predicha. *RCT,* estudios controlados y aleatorizados; *RR,* riesgo relativo. *(Modificado de De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM: Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: Every minute of delay counts.* Circulation *2004;109:1223-1225.)*

TABLA 10-3 Tratamiento antiagregante complementario de la reperfusión mediante ICP primaria

ANTIAGREGANTE	CATEGORÍA	PESO DE LA EVIDENCIA
Ácido acetilsalicílico		
Antes de la intervención: 325 mg	I	A
Después de la intervención: 81-160 mg/día de forma indefinida	I	A
Mantenimiento: 81 mg/día	IIa	B
Inhibidores de $P2Y_{12}$		
Dosis de carga		
Clopidogrel: 600 mg, cuanto antes, antes o en el momento de la ICP	I	B
Prasugrel: 60 mg en la ICP	I	B
Ticagrelor: 180 mg en la ICP	I	B
Dosis de mantenimiento con ELF ≤ 1 año		
Clopidogrel: 75 mg/día	I	C
Prasugrel: 10 mg/día	I	B
Ticagrelor: 90 mg, dos veces al día†	I	B
Duración del tratamiento ≥ 1 año	IIb	C
Dosis de mantenimiento con ESM o angioplastia de balón únicamente*		
Clopidogrel: 75 mg/día	I	B
Prasugrel: 10 mg/día	I	B
Prasugrel para pacientes con IMEST con antecedentes de accidente cerebrovascular/AIT, peso < 60 kg, o edad ≥ 75 años o superior	III	B
Ticagrelor: 90 mg, dos veces al día	I	B
Antagonistas de los receptores de la GP IIb/IIIa (en combinación con HNF) para pacientes con una carga trombótica grande		
Abciximab: 0,25 mg/kg en bolo i.v. seguido de 0,125 μg/kg/min (máximo 10 μg/min) hasta 12 h	IIa	A
Abciximab: 0,25 mg en bolo i.c.	IIb	B
Eptifibatida (doble bolo): 180 μg/kg en bolo i.v., seguido de 2 μg/kg/min; se administra un segundo bolo de 180 μg/kg 10 min después del primero	IIa	B
A los pacientes con CrCl < 50 ml/min (fórmula de Cockcroft-Gault) administrar un bolo único y reducir la infusión en un 50%	IIa	B
Tirofibán (dosis alta en bolo): 25 μg/kg en bolo i.v., seguido de 0,15 μg/kg/min	IIa	B
A los pacientes con CrCl < 50 ml/min (fórmula de Cockcroft-Gault) reducir la infusión un 50%	IIa	B
Inhibidores de la GP IIb/IIIa en combinación con bivalirudina	IIb	B

*Continuar durante al menos 1 mes (hasta 1 año).
†La dosis de mantenimiento recomendada del ácido acetilsalicílico, en combinación con ticagrelor, es de 81 mg.
AIT, ataque isquémico transitorio; *CrCl,* aclaramiento de creatina; *ESM,* endoprótesis metálica; *ELF,* endoprótesis liberadora de fármacos; *GP,* glucoproteína; *HNF,* heparina no fraccionada; *i.c.,* intracoronario; *ICP,* intervención coronaria percutánea; *IMEST,* infarto de miocardio con elevación del segmento ST; *i.v.,* intravenoso.

TABLA 10-4 Tratamiento anticoagulante complementario de la reperfusión mediante ICP primaria

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE	CATEGORÍA	PESO DE LA EVIDENCIA
HNF para mantener el TCA		
Si se prevé el uso de un antagonista de los receptores de la GP IIb/IIIa: 50-70 U/kg en bolo i.v. hasta un TCA de 200-250 s	I	C
Si no se prevé el uso de antagonistas de los receptores de la GP IIb/IIIa: 70-100 U/kg en bolo para alcanzar un TCA de 250-300 s con HemoTec, o de 300-350 s con Hemochron	I	C
Bivalirudina		
0,75 mg/kg en bolo i.v., seguido de 1,75 mg/kg/h en infusión, con tratamiento previo de HNF o sin él, hasta alcanzar un TCA terapéutico durante la intervención; se puede aplicar un bolo adicional de 0,3 mg/kg, en caso de necesidad	I	B
Reducir la infusión hasta 1 mg/kg/h para un CrCl estimado < 30 ml/min	IIa	B
Se prefiere a la HNF más antagonistas de los receptores de la GP IIb/IIIa o a la HBPM más antagonistas de los receptores de la GP IIb/IIIa si el paciente corre un alto riesgo de sangrado	IIa	B
Fondaparinux: no se recomienda como único anticoagulante en la ICP primaria	III	B

CrCl, aclaramiento de creatina; *GP,* glucoproteína; *HBPM,* heparina de bajo peso molecular; *HNF,* heparina no fraccionada; *ICP,* intervención coronaria percutánea; *i.v.,* intravenosa; *TCA,* tiempo de coagulación activado.

Uso de las endoprótesis

Comparadas con la angioplastia coronaria transluminal percutánea, las endoprótesis coronarias conllevan un resultado angiográfico inmediato mejor, con una luz arterial más grande, menos reobstrucción y reestenosis de la arteria responsable y menos episodios posteriores de isquemia, pero no hay diferencias en las tasas de mortalidad y reinfarto.[133] En los estudios de comparación entre las endoprótesis metálicas (ESM) y las endoprótesis liberadoras de fármacos (ELF) en el IMEST no se han detectado diferencias en la tasa de mortalidad, tasa de infarto de miocardio o riesgo de trombosis de la endoprótesis. La mayor ventaja de las ELF sobre las metálicas es un pequeño descenso en las tasas de revascularización del vaso responsable.[134-139] El mayor problema para elegir a los pacientes que precisan una ELF durante el IMEST es averiguar, en una situación de suma urgencia, si el paciente podrá recibir biterapia antiagregante prolongada. Hay que contemplar las barreras económicas y sociales que limitan, en ocasiones, el cumplimiento terapéutico y los problemas médicos derivados del riesgo hemorrágico o de la necesidad de aplicar intervenciones invasivas o quirúrgicas en el siguiente año, que obligarían a suspender el tratamiento antiagregante.

Aspiración del trombo

En dos pequeños estudios y en un metaanálisis se respalda el uso de la trombectomía con aspiración en el IMEST.[140-143] El concepto propone minimizar los detritos aterotrombóticos, limitar la obstrucción microvascular e incrementar al máximo el rescate miocárdico. Parece razonable proceder a la trombectomía con aspiración si el paciente se somete a ICP-P y si el tiempo de isquemia es corto y la carga del trombo grande.

Tratamiento farmacológico invasivo

La ICP-P representa la opción preferida frente al IMEST si se puede aplicar de forma oportuna por facultativos experimentados. Por desgracia, solo el 25% de los hospitales estadounidenses pueden efectuar la ICP-P, y los tiempos de traslado desde los hospitales sin ICP hasta aquellos dotados de la ICP suelen ser desproporcionadamente largos. El tratamiento i.v. con fibrinolíticos no llega a restablecer la permeabilidad de la arteria causante del infarto en un 25 a un 50% de las ocasiones. En el estudio REACT se apreció el beneficio de la ICP, frente a una repetición de la fibrinólisis, aplicada a pacientes con un riesgo moderado o alto que no habían respondido a la reperfusión con fibrinolítico.[144] Se han elaborado diversas estrategias para saber si el tratamiento farmacológico intensivo podría lograr la meta de una reperfusión a tiempo, sobre todo cuando el paciente acude a un hospital sin posibilidad de ICP. Se ha comparado el uso de distintas combinaciones de regímenes antitrombóticos (dosis completas o medias de fibrinolíticos, antitrombinas, bloqueadores de los receptores de la GP IIb/IIIa, biterapia antiagregante dual) antes de la ICP-P frente a la ICP-P convencional, sin que se haya advertido ningún beneficio clínico significativo.[145,146] En seis estudios y en un metaanálisis[147-151] se ha obtenido un resultado alentador de la estrategia del traslado temprano: tratamiento fibrinolítico en un hospital no dotado para la ICP, seguido del traslado a un hospital con capacidad para la ICP para la angiografía sistemática y la posible ICP en las 24 h siguientes al IMEST, si el paciente muestra un riesgo alto. Esta estrategia contrasta con el enfoque «regulado por la isquemia», en el que solo se remite para angiografía a los enfermos con signos de inestabilidad hemodinámica o fracaso de la reperfusión.

Los pacientes más idóneos para el traslado a un establecimiento con ICP son aquellos con IMEST que presentan características de alto riesgo, aquellos con un alto riesgo de sangrado y los que acuden tardíamente (más de 4 h después del inicio de los síntomas). Los pacientes más idóneos para el tratamiento fibrinolítico son los que acuden enseguida después del inicio de los síntomas y cuyo riesgo de sangrado es bajo. Después del tratamiento fibrinolítico, si el enfermo no corre un riesgo alto, se puede plantear su traslado a un establecimiento dotado de ICP, sobre todo si persisten los síntomas y se sospecha un fracaso de la reperfusión.

En el estudio Occluded Artery Trial (OAT) se comprobó que la aplicación sistemática de ICP frente a la oclusión total, entre 1 y 28 días después del IMEST de pacientes estables, no reducía la variable combinada de mortalidad, reinfarto o insuficiencia cardíaca de clase IV, si el paciente había recibido un tratamiento conservador óptimo.[152] Los pacientes con una categoría III o IV de la New York Heart Association (NYHA), aquellos con angina en reposo o isquemia inducible, aquellos con una cifra de creatinina superior a 2,5 mg/dl, los enfermos clínicamente inestables y los que sufrían enfermedad del tronco coronario izquierdo o de tres vasos fueron descartados del estudio.

Hospitales sin cirugía cardíaca

Los hospitales con cirugía cardíaca pueden proporcionar acceso inmediato al laboratorio de ICP, pero aquellos sin este recurso necesitan protocolos más complejos de tratamiento que incluyan acuerdos de traslado interhospitalario. En general, la estrategia primaria de reperfusión es el tratamiento fibrinolítico, si bien muchos enfermos no pueden recibirlo por el riesgo de sangrado y hay que plantear su traslado para ICP-P.[153] Los enfermos que no responden a la fibrinólisis y aspiran a la ICP de rescate también necesitan traslado, al igual que aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva o shock cardiógeno.

Ciertos hospitales con laboratorios de cateterismo cardíaco pueden practicar la ICP-P sin que exista un servicio de cirugía cardíaca. Se deben cumplir ciertos criterios de actuación para que esta estrategia reproduzca los resultados favorables en los informes publicados (cuadro 10-2).[154,155] Los facultativos deben ser intervencionistas experimentados (que ejecuten como mínimo 75 intervenciones al año), en el laboratorio se ejecutarán como mínimo 36 intervenciones cada año y el personal de enfermería y técnico debe estar plenamente formado. Hay que disponer de toda la gama de equipos para la ICP y contar con experiencia con el balón de contrapulsación intraaórtico. Otros componentes fundamentales son la selección apropiada de los casos y la mejora continuada de la calidad (cuadro 10-3). Los pacientes de alto riesgo precisan traslado a un hospital con servicio de cirugía cardíaca para la ICP-P.

Tratamiento hospitalario

Lugar

Los pacientes deben ingresar en la unidad coronaria o en una unidad intermedia con acceso inmediato a un desfibrilador. La evaluación inicial del paciente comprende el examen de las constantes vitales, la pulsioximetría, el ritmo cardíaco y los segmentos ST y los síntomas de isquemia cardíaca aguda. Hay que vigilar cualquier resultado marginal (y anómalo) y aplicar las órdenes habituales de ingreso (cuadro 10-4). Si el paciente se encuentra hipotenso, requerirá una monitorización de la presión en las arterias de la circulación general y pulmonar. Para tratar el shock cardiógeno se precisan balón de contrapulsación intraaórtico

Cuadro 10-2 Criterios para la realización de una intervención coronaria percutánea primaria en hospitales no dotados de cirugía cardíaca

- Los facultativos deben ser intervencionistas experimentados que realicen la intervención coronaria percutánea electiva en un centro quirúrgico (como mínimo 75 casos/año). El laboratorio de cateterismo debe realizar, por lo menos, 36 intervenciones coronarias percutáneas primarias al año.
- El personal de enfermería y técnico del laboratorio de cateterismo tendrá experiencia en el tratamiento de los pacientes agudos y en el uso del equipo intervencionista. Esta experiencia se habrá adquirido en laboratorios intervencionistas especializados de un centro quirúrgico, y el personal deberá haber participado en guardias no presenciales de 24 h durante los 365 días del año.
- El propio laboratorio de cateterismo contará con una dotación adecuada, sistemas óptimos de imagen, equipo de reanimación, apoyo para el BCIA y una amplia gama de equipos intervencionistas.
- El personal de enfermería de la unidad coronaria mostrará pericia en la monitorización hemodinámica y el manejo del BCIA.
- La administración del hospital respaldará plenamente el programa y permitirá que se cumplan los requisitos institucionales anteriores.
- El servicio dispondrá de protocolos formales, por escrito, para el traslado inmediato y eficiente de los pacientes al hospital más cercano con un servicio de cirugía cardíaca; estos protocolos se revisarán/examinarán periódicamente (cada trimestre).
- La ICP primaria se aplicará sistemáticamente como tratamiento de elección a un porcentaje elevado de pacientes con IMEST a fin de allanar la asistencia e incrementar el número de casos atendidos.
- La selección de los casos para la ICP primaria ha de ser rigurosa. Los criterios de los tipos de lesiones adecuadas para la ICP primaria y la elección del traslado para la cirugía de derivación aortocoronaria urgente se muestran en la tabla 11-5.
- Debe existir un programa local para el análisis continuado de los resultados y la revisión formal y periódica de los casos.
- Las instituciones deberán participar en una fase de 3 a 6 meses para instituir un programa formal de ICP primaria, que comprenda el establecimiento normal, la formación del personal, un desarrollo logístico pormenorizado y la creación de un sistema de evaluación de la calidad y de corrección de los errores.

BCIA, balón de contrapulsación intraaórtico; *ICP,* intervención percutánea coronaria; *IMEST,* infarto de miocardio con elevación del segmento ST.
Modificado de Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.

Cuadro 10-3 Selección de los pacientes para la ICP primaria y la derivación aortocoronaria urgente en hospitales sin un servicio de cirugía cardíaca

Evitar la intervención si el enfermo se encuentra médicamente estable y presenta:

- Estenosis significativa (≥60%) de un tronco coronario izquierdo desprotegido, proximal a una obstrucción aguda de la circulación coronaria izquierda, que podría afectarse con el catéter de angioplastia
- Lesiones extraordinariamente largas o anguladas, relacionadas con el infarto, con un flujo TIMI de grado 3
- Lesiones relacionadas con el infarto con un flujo TIMI de grado 3 en pacientes estables con enfermedad de tres vasos
- Lesiones relacionadas con el infarto en vasos pequeños o secundarios
- Lesiones con repercusión hemodinámicas en arterias distintas a la del infarto

Traslado de los pacientes para la cirugía de derivación aortocoronaria urgente

- Tras la intervención coronaria percutánea primaria de los vasos obstruidos, si se detecta una enfermedad residual de alto grado en el tronco coronario izquierdo o en varios vasos coronarios o si existe inestabilidad hemodinámica (preferiblemente, con asistencia mediante un balón de contrapulsación intraaórtico)

ICP, intervención coronaria percutánea; *TIMI,* trombólisis en infarto de miocardio.
Modificado de Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.

Cuadro 10-4 Modelo de órdenes de ingreso para los pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST

- Estado: grave
  - Vía i.v.: suero salino fisiológico o glucosado al 5% para mantener la vía abierta. Colocar una segunda vía i.v. si se administra medicación por ella. Esta segunda vía puede heparinizarse.
  - Constantes vitales: cada 30 min hasta que se estabilicen y luego cada 4 h, según la necesidad. Avisar al médico si la frecuencia cardíaca es <60 lpm o >100 lpm, la PAS es <100 mmHg o >150 mmHg, la frecuencia respiratoria es <8 rpm o >22 rpm.
  - Monitorización: monitorización ECG continua de arritmias y desviación del segmento ST.
  - Dieta: dieta absoluta, salvo sorbos de agua, hasta que se estabilice al paciente. Empezar luego con una dieta con 2 g/día de sodio, pobre en grasas saturadas (<7% del total de calorías/día) y pobre en colesterol (<200 mg/día), por ejemplo la dieta del programa norteamericano Therapeutic Lifestyle Changes.
  - Actividad: reposo en cama y en sillón, y actividad liviana en cuanto el paciente se encuentre estable.
  - Oxígeno: oximetría continuada. Gafas nasales: 2 l/min. Si se estabiliza la medición durante 6 h, retirar el oxígeno y evaluar la necesidad del mismo (es decir, saturación < 90%) y plantear la retirada definitiva.

Medicación

Nitroglicerina
- 0,4 mg por vía sublingual cada 5 min, a demanda, para el dolor torácico
- i.v. en caso de insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión e isquemia persistente

Ácido acetilsalicílico
- Si no se administró AAS en el servicio de urgencias, masticar AAS sin recubrimiento entérico, 162-325 mg.†
- Si se ha administrado AAS, iniciar tratamiento de mantenimiento con 75-162 mg al día. Se puede utilizar AAS con recubrimiento entérico para la protección gastrointestinal.

β-bloqueantes
- Si no se administraron en el servicio de urgencias, evaluar las contraindicaciones (es decir, bradicardia e hipotensión). Continuar la evaluación diaria para cerciorarse de la idoneidad de los β-bloqueantes.
- Si se administraron en el servicio de urgencias, continuar con la posología diaria y optimarla según la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

IECA
- Iniciar tratamiento oral con IECA de los pacientes con infarto de la cara anterior, congestión pulmonar o FEVI < 40% si no concurre ninguno de estos: hipotensión (PAS < 100 mmHg o <30 mmHg por debajo del valor basal) o contraindicaciones conocidas para este grupo terapéutico.

Antagonistas de los receptores de angiotensina
- Iniciar el tratamiento oral con ARA de los pacientes con intolerancia a los IECA y que muestren signos clínicos o radiológicos de insuficiencia cardíaca o FEVI < 40%.

Analgésicos
- Sulfato de morfina: 2-4 mg i.v. con incrementos de 2-8 mg en intervalos de 5 a 15 min, según la necesidad, hasta controlar el dolor.

Ansiolíticos (de acuerdo con la evaluación de enfermería)
Reblandecedor de las heces (cada día)

Pruebas de laboratorio

- Biomarcadores séricos del daño cardíaco,* hemograma completo con recuento plaquetario, INR, TTPa, electrólitos, magnesio, BUN, creatinina, glucosa, lípidos séricos

*No esperar a los resultados para implementar la estrategia de reperfusión.
†Aunque en algunos estudios se ha utilizado ácido acetilsalicílico con recubrimiento entérico para el tratamiento inicial, las formulaciones sin recubrimiento entérico tienen una absorción bucal más rápida.
AAS, ácido acetilsalicílico; *ARA,* antagonista del receptor de angiotensina; *BUN,* nitrógeno ureico en sangre; *ECG,* electrocardiograma; *FEVI,* fracción de eyección del ventrículo izquierdo; *IECA,* inhibidor de la enzima conversora de angiotensina; *INR,* índice internacional normalizado; *i.v.,* intravenosa; *PAS,* presión arterial sistólica; *TTPa,* tiempo de tromboplastina parcial activada.
Modificado de Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.

(BCIA) u otros dispositivos de ayuda ventricular. El tratamiento oral con β-bloqueantes se administrará en dosis adecuadas para controlar la frecuencia cardíaca. La nitroglicerina i.v. ayuda a corregir la angina de pecho, la hipertensión o la insuficiencia cardíaca aguda. El oxígeno se puede suspender si la saturación es mayor del 90%.

La asistencia de enfermería debe ser prestada por personas con una certificación en cuidados intensivos y la dotación del servicio dependerá de las necesidades concretas de los pacientes y de las competencias de los profesionales así como de las prioridades organizativas. Hay que vigilar la aparición de insuficiencia cardíaca, arritmias graves o isquemia recidivante de los pacientes. El personal de enfermería administrará cierta medicación, como reblandecedores de las heces y ansiolíticos.

Lo habitual es trasladar al paciente a una cama monitorizada de la unidad de cuidados intermedios después de 12 a 24 h de estabilidad clínica. Por razones análogas, se puede ingresar directamente en la unidad de cuidados intermedios, y no en la unidad coronaria, para su atención después de la ICP a los enfermos de bajo riesgo que hayan respondido bien a la intervención. Debe disponerse de pulsioximetría, monitor ECG y equipo para la desfibrilación. El personal de enfermería debe tener una formación parecida al de la unidad coronaria, es decir, ha de saber evaluar y responder a cualquier complicación clínica.

Medidas sistemáticas

El reposo en cama debe limitarse a 12-24 h porque se pierde la forma física y puede aparecer hipotensión ortostática. No debe administrarse nada por boca antes de la intervención y, por lo demás, se prescribirá la dieta del programa National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III Therapeutic Lifestyle Changes, cuyo objetivo es reducir el consumo de grasas y colesterol, aportando menos de un 7% de todas las calorías en forma de grasas saturadas y menos de 200 mg de colesterol al día, y aumentar el consumo de ácidos grasos omega-3, ajustando el aporte de colorías al consumo energético. Los enfermos diabéticos precisan una dieta adecuada, y aquellos con hipertensión o insuficiencia cardíaca, una dieta hiposódica. El asesoramiento acerca de la modificación de los factores de riesgo, incluida la abstinencia del tabaco, el cumplimiento terapéutico, la dieta y el ejercicio forman parte esencial de cada encuentro con los pacientes.

Parece razonable administrar ansiolíticos para aliviar la ansiedad a corto plazo. La retirada de la cafeína se asocia a cefalea y aumento de la frecuencia cardíaca. La administración de una o dos tazas de café al día, cantidad suficiente para evitar la abstinencia, no comporta ningún aumento de la PA ni arritmias ventriculares. Los fumadores pueden experimentar síntomas de abstinencia de nicotina, como ansiedad, insomnio, depresión, dificultades de concentración, irritabilidad, temor, inquietud y enlentecimiento de la frecuencia cardíaca. Los ansiolíticos, el bupropión y el tratamiento de restitución nicotínica constituyen modalidades terapéuticas. El haloperidol i.v. es un neuroléptico de acción rápida que se puede aplicar a los cardiópatas agitados. La comunicación con el paciente y la familia, la aplicación de normas liberales para las visitas, el apoyo psicológico y el asesoramiento reducen la ansiedad y la depresión, tanto del paciente como de los familiares.

Medicación

NITROGLICERINA

La nitroglicerina está indicada por vía i.v. en las primeras 48 h después del IMEST para tratar la isquemia persistente que responde a los nitratos, la insuficiencia cardíaca congestiva o la hipertensión. Los nitratos son útiles por vía i.v., oral o tópica, pasadas las primeras 48 h del infarto con elevación de ST, pues controlan la angina recidivante o la insuficiencia cardíaca congestiva persistente, siempre que su posología no impida administrar β-bloqueantes o IECA. No está establecido, en la práctica actual, el uso continuado de los nitratos, pasadas las primeras 24 a 48 h, si no hay síntomas. Si se programa un tratamiento sostenido con nitratos, es importante intercalar un período diario sin nitratos para evitar la tolerancia.

ANTITROMBÓTICOS

El ácido acetilsalicílico debe mantenerse de manera indefinida, salvo que exista alergia al mismo.[57] Las dosis bajas (81 mg/día) se prefieren para el tratamiento prolongado, ya que el riesgo de hemorragia aumenta en función de la dosis. Se puede administrar una tienopiridina, en lugar del ácido acetilsalicílico, si este está contraindicado por hipersensibilidad o por intolerancia digestiva importante. Los efectos secundarios gástricos se reducen administrando inhibidores de la bomba protónica, antagonistas H2, antiácidos o ácido acetilsalicílico con recubrimiento entérico. Los datos existentes indican que la biterapia antiagregante con ácido acetilsalicílico más clopidogrel, prasugrel o ticagrelor debe mantenerse durante, al menos, 1 año en todos los casos.[30]

La HNF se administrará hasta 48 h por vía i.v. a los pacientes no sometidos a ICP-P. De manera análoga, la enoxaparina y el fondaparinux se mantendrán hasta 8 días durante la estancia hospitalaria o hasta el momento de la revascularización. Los anticoagulantes se retiran al terminar la ICP-P, para poder retirar las vainas de los catéteres. La profilaxis de la trombosis venosa profunda con heparinas de bajo peso molecular s.c. (con la dosis apropiada para cada medicamento) o con HNF s.c. (7.500 a 12.500 U, dos veces al día) ayuda hasta que el paciente recobra la deambulación completa, pero la eficacia de esta estrategia no se ha demostrado en esta época actual en donde se administra ácido acetilsalicílico de forma sistemática y se procede a la movilización temprana.

El TTPa se medirá a las 3 h de iniciar el tratamiento con HNF i.v. y la dosis se ajustará en correspondencia; se obtendrá un nuevo control 6 h después de cada ajuste posológico y luego cada día. En lugar de suspender bruscamente el tratamiento, las infusiones de HNF deben retirarse de modo gradual (p. ej., descenso a la mitad en las primeras 6 h y retirada posterior a lo largo de las 12 h siguientes), a fin de disminuir el riesgo de hipercoagulabilidad por un efecto de rebote de la heparina. El recuento plaquetario se vigilará todos los días, puesto que el riesgo de TIH alcanza el 3%.

β-BLOQUEANTES

Los metaanálisis de los estudios de la era prefibrinolítica, sobre más de 24.000 pacientes tratados con β-bloqueantes en la fase de convalecencia, mostraron un descenso de los episodios de isquemia aguda y una disminución del 23% en la tasa de mortalidad a largo plazo.[156] La incidencia de la insuficiencia cardíaca congestiva o del bloqueo cardíaco completo, dos de los riesgos, alcanza un 3% y la del shock cardiógeno, un 2%. Los β-bloqueantes alivian, en particular, a los enfermos con isquemia persistente o recidivante, signos de extensión del infarto o taquiarritmias. El tratamiento debe emprenderse en un plazo de 24 a 48 h, desde que desaparezcan las contraindicaciones relativas, del tipo de bradicardia o insuficiencia cardíaca congestiva. Entre los β-bloqueantes más utilizados se encuentran el tartrato de metoprolol, en dosis de 25 a 50 mg cada 6 a 12 h por vía oral, seguido de una pauta con dos dosis diarias, o el succinato de metoprolol, ajustado hasta una dosis de 200 mg, una vez al día, según la tolerancia, o el carvedilol, en dosis iniciales de 3,125 a 6,25 mg, dos veces al día, ajustado hasta 25 mg, dos veces al día, en función de la tolerancia.

INHIBICIÓN DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Los IECA deben administrarse por vía oral durante la convalecencia a los pacientes que toleren este grupo terapéutico. No están indicados cuando la PA sistólica es menor de 100 mmHg o se aprecia un descenso de 30 mmHg por debajo del valor basal en casos de insuficiencia renal con repercusión clínica, historia de estenosis bilateral de la arteria renal o alergia conocida a los IECA. La utilidad proporcional de los IECA aumenta en los subgrupos de mayor riesgo: enfermos con infartos de miocardio previos, insuficiencia cardíaca, disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) o taquicardia. Estos casos precisan tratamiento prolongado.[157-159] La mejora de la supervivencia de los ancianos y de los subgrupos de bajo riesgo no es tan robusta. El tratamiento se puede iniciar con captopril o un equivalente, en dosis de 6,25 a 12,5 mg tres veces al día, ajustadas a 50 mg, tres veces al día. Si el paciente lo tolera, se puede cambiar por un IECA que se administrará una o dos veces al día (lisinopril: 2,5 a 5 mg al día, ajustado a 10 mg al día, sobre la tolerancia; o ramipril: 2,5 mg, dos veces al día, ajustado a 5 mg, dos veces al día, según la tolerancia).

Los antagonistas de los receptores de angiotensina están indicados en el IMEST si el enfermo no tolera los IECA y muestra signos clínicos o radiológicos de insuficiencia cardíaca o una FEVI del 40% o menos.[160] El valsartán (dosis inicial de 20 mg, dos veces al día, hasta alcanzar la

dosis recomendada de 80 mg, dos veces al día) y el candesartán (dosis inicial de 4 mg al día, hasta alcanzar la dosis recomendada de 32 mg al día)[160,161] se han mostrado eficaces en este contexto.

El bloqueo prolongado de la aldosterona está indicado en casos sin disfunción renal importante (creatinina ≤ 2,5 mg/dl en los hombres y ≤2 mg/dl en las mujeres) o de hiperpotasemia (potasio ≥ 5 mEq/l) que estén recibiendo ya dosis terapéuticas de un IECA, muestren una FEVI inferior al 40% y presenten insuficiencia cardíaca sintomática o diabetes.[162,163] Los pacientes tratados en el Randomized Aldactone Evaluation Study con insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la NYHA recibieron espironolactona (25 a 50 mg/día) o un placebo.[162] Durante los 24 meses de seguimiento, el tratamiento con espironolactona comportó una reducción del 11% en el riesgo absoluto y del 24% en el riesgo relativo de la mortalidad por todas las causas. En el estudio Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) se asignó al azar eplerenona (dosis recomendada: 50 mg al día) o placebo, junto con la medicación cardíaca convencional, a 6.632 pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio y tenían una FEVI del 40% o menos, además de insuficiencia cardíaca o diabetes.[163] Se observó un descenso significativo de la mortalidad global, la mortalidad cardiovascular y los ingresos por problemas cardíacos.

CONTROL GLUCÉMICO

Aunque la hiperglucemia se asocia a una evolución desfavorable del infarto agudo de miocardio, no está claro que el control glucémico intensivo mejore los resultados.[164-168] Por eso, se aconseja tratar la hiperglucemia superior a 180 mg/dl y evitar, al mismo tiempo, la hipoglucemia.

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Si los β-bloqueantes no surten efecto o están contraindicados (p. ej., enfermedad broncoespástica) parece razonable administrar verapamilo o diltiacem a los pacientes para el alivio de la isquemia persistente o el control de la respuesta ventricular rápida en la fibrilación o flúter auriculares después de un IMEST, siempre que no exista insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción VI o bloqueo AV.[169,170] No obstante, no existe ningún dato de que estos preparados reduzcan los episodios cardíacos. El nifedipino (de liberación inmediata) suele estar contraindicado en el infarto con elevación de ST por la activación simpática refleja, la taquicardia y la hipotensión asociadas con su uso.[171]

Trastornos hemodinámicos

EVALUACIÓN HEMODINÁMICA

El uso de un catéter arterial pulmonar para medir la hemodinámica de los pacientes con una insuficiencia cardíaca congestiva o hipotensión progresivas puede facilitar el diagnóstico temprano de un estado previo al shock, en el que el soporte farmacológico intensivo podría impedir la aparición de un shock cardiógeno.[172] Antes de que se proceda a la ICP en el shock cardiógeno, el cardiólogo intervencionista ha de insertar un catéter arterial pulmonar para optimar el estado hemodinámico del paciente y diagnosticar complicaciones mecánicas inadvertidas. Tras el tratamiento de reperfusión, el catéter arterial pulmonar orientará la medicación diurética, inótropa y vasopresora en los enfermos con inestabilidad hemodinámica, mientras se recupera el miocardio aturdido. No existe ningún estudio clínico aleatorizado sobre la influencia de la monitorización hemodinámica en la evolución clínica del infarto con elevación de ST, pero cabe imaginar que se precisa una revascularización del miocardio isquémico para mejorar la evolución.

Las complicaciones del cateterismo arterial pulmonar abarcan las taquiarritmias ventriculares (durante la manipulación), la hemorragia o el infarto pulmonares y el bloqueo pasajero de rama derecha que puede llegar hasta el bloqueo cardíaco si existe un BRI conocido. El catéter no debe insertarse si el enfermo responde de inmediato a las demás intervenciones o si se cree que el tratamiento no surtirá efecto. El catéter se retirará enseguida, si ya no es preciso monitorizar el tratamiento o antes de que transcurran 4-5 días, dado el riesgo de infección.

HIPOTENSIÓN

La hipotensión (presión sistólica < 90 mmHg o 30 puntos por debajo de la PA media anterior) puede deberse a hipovolemia, arritmias, fracaso del VD o izquierdo, complicaciones mecánicas del infarto o complicaciones sobrevenidas, como sepsis o embolia pulmonar. La hipovolemia es frecuente y obedece al aporte insuficiente de líquidos, la diaforesis y los vómitos, una diuresis excesiva, la administración exagerada de vasodilatadores o una vasodilatación periférica refleja inadecuada. La hemorragia es un problema cada vez más común con las intervenciones invasivas y el uso de los fibrinolíticos, antiagregantes y anticoagulantes. Por eso, se recomienda aplicar una sobrecarga rápida de volumen, como estrategia inicial de tratamiento, a todos los pacientes sin signos clínicos de hipervolemia (fig. 10-10). La hipotensión persistente exige un estudio ecocardiográfico para definir la anatomía cardíaca, así como una determinación de la hemoglobina. La corrección o el control de los trastornos del ritmo o de la conducción revierte, en muchos casos, la hipotensión. Los enfermos con insuficiencia inótropa precisan vasopresores e inótropos. La dopamina o la noradrenalina se requieren ante una hipotensión intensa. La dopamina puede conllevar más episodios de arritmia que la noradrenalina. Una vez que la PA alcance, por lo menos, 90 mmHg, se puede administrar simultáneamente dobutamina i.v. para intentar reducir la velocidad de infusión de la dopamina. Además, hay que plantear el inicio de la contrapulsación con BCIA o colocar un dispositivo de ayuda al ventrículo izquierdo.

ESTADOS DE BAJO GASTO

Los estados previos al shock de hipoperfusión con una PA normal ocurren a veces antes del colapso circulatorio y se manifiestan por frialdad en las extremidades, cianosis, oliguria o descenso del nivel de conciencia.[172] La tasa de mortalidad hospitalaria es alta, por lo que estos enfermos precisan un diagnóstico y tratamiento intensivos como si sufrieran shock cardiógeno (fig. 10-11). La intervención farmacológica inicial consiste en una infusión de dobutamina. A veces se precisa un BCIA o un dispositivo de ayuda al ventrículo izquierdo para mejorar la presión de perfusión en las arterias coronarias, en caso de hipotensión. Si lo permite la PA, se añadirán preparados que reduzcan la poscarga para disminuir el trabajo cardíaco y la congestión pulmonar. Se ha comprobado que la revascularización arterial coronaria del miocardio isquémico, mediante ICP o cirugía, reduce la tasa de mortalidad de los pacientes con shock cardiógeno y está realmente indicada en las personas idóneas.[106,173] De la misma manera, los enfermos con una rotura del tabique interventricular o de los músculos papilares o taponamiento pericárdico pueden mejorar con la reparación quirúrgica urgente.

CONGESTIÓN PULMONAR

Las presiones de llenado del ventrículo izquierdo se elevan, en ocasiones, poco después de la obstrucción coronaria aguda, lo que lleva a una redistribución veloz del líquido desde el compartimento intravascular hacia el intersticio o los alvéolos pulmonares. La etiología del edema pulmonar (disfunción sistólica o diastólica, insuficiencia mitral o rotura del tabique interventricular), se debe investigar de inmediato con una ecocardiografía bidimensional y Doppler en color. La congestión pulmonar aumenta el riesgo de muerte y edema pulmonar y conlleva una tasa de mortalidad a los 30 días del 20-40%, incluso en esta época de la reperfusión.[174,175]

La suplementación de oxígeno está indicada para mantener una saturación arterial mayor del 90%. El tratamiento consiste en el uso de medicamentos que reduzcan enseguida la precarga –nitratos, sulfato de morfina y diuréticos (v. fig. 10-10)– y evitar la administración aguda de preparados con inotropismo negativo (p. ej., β-bloqueantes, antagonistas del calcio). Debe administrarse un bolo de 10 a 20 μg de nitroglicerina, seguido de una infusión de 10 μg/min, que se incrementa a razón de 5 a 10 μg/min cada 5 a 10 min hasta que se alivia la disnea, se reduce la PA media un 10% en los pacientes normotensos o un 30% en los hipertensos, o la frecuencia cardíaca aumenta más de 10 lpm. Los diuréticos de asa (furosemida, torasemida, bumetanida) se iniciarán en dosis bajas o intermedias si el enfermo presenta hipervolemia asociada.

Los IECA por vía oral, a ser posible un preparado de acción corta como el captopril en dosis iniciales de 1 a 6,25 mg, deben instituirse pronto en los enfermos normotensos e hipertensos. La dosis se puede duplicar con cada administración, según la tolerancia, hasta alcanzar 25 a 50 mg cada 8 h y luego pasar a un preparado de acción larga. Si

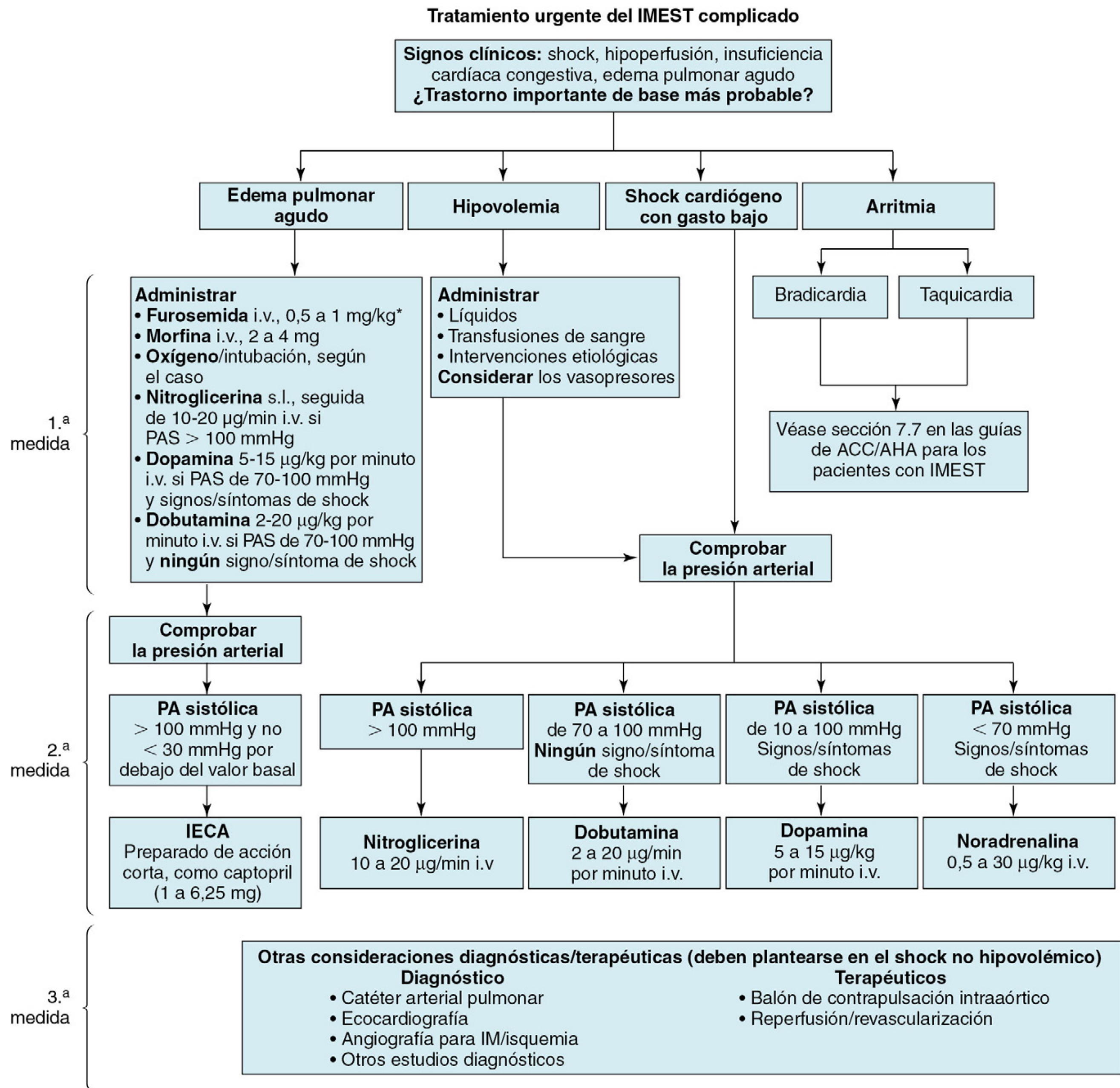


FIGURA 10-10 Tratamiento urgente del infarto de miocardio con elevación del segmento ST *(IMEST)* complicado. Se ilustra el tratamiento urgente de los pacientes con shock cardiógeno, edema pulmonar agudo, o ambos. *Furosemida < 0,5 mg/kg, frente al edema pulmonar agudo reciente, sin hipovolemia; 1 mg/kg frente a la sobrecarga aguda o crónica de volumen, insuficiencia renal. No se ha estudiado suficientemente la nesiritida en pacientes con IMEST. Se puede utilizar una combinación de medicamentos (p. ej., dobutamina y dopamina). *ACC,* American College of Cardiology; *AHA,* American Heart Association; *IECA,* inhibidores de la enzima conversora de angiotensina; *IM,* infarto de miocardio; *i.v.,* intravenosa; *PA,* presión arterial; *PAS,* presión arterial sistólica; *s.l.,* sublingual. *(Modificado de ECC Guidelines: part 7: the era of reperfusion; section 1: acute coronary syndromes [acute myocardial infarction].* Circulation *2000;102:I-172-203.)*

el enfermo muestra una insuficiencia cardíaca congestiva como complicación del infarto, la administración de ramipril entre los días 3 y 10 reduce significativamente la tasa de mortalidad a los 30 días.[176] Por eso, se prefieren los IECA cuando la PA limita el uso de vasodilatadores. El nitroprusiato sódico i.v. disminuye notablemente la poscarga y la precarga, pero su uso se ha asociado a secuestro coronario. Los digitálicos carecen de utilidad frente al edema pulmonar que complica el IMEST, salvo que se observe una FA rápida.

La eplerenona, un antagonista de la aldosterona, evitó la mortalidad y el reingreso de los pacientes entre 3 y 14 días después de un infarto de miocardio con insuficiencia cardíaca congestiva y FEVI inferior al 40%.[163] La espironolactona mejoró la supervivencia de una población de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva crónica, que incluía a algunos miembros con un infarto de miocardio remoto[162] y es una formulación genérica.

Contrariamente a la recomendación para evitar el bloqueo β durante el edema pulmonar, los β-bloqueantes se recomiendan vivamente antes del alta hospitalaria para la prevención secundaria de los episodios cardíacos.[177] La dosis inicial y el ajuste se basarán en el estado de la insuficiencia cardíaca clínica y en la FEVI.

A veces, se precisa ventilación mecánica. Es razonable plantear esta medida cuando la congestión pulmonar no responde. Los análisis del estudio Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO) IIb[178] y del National Registry for Myocardial Infarction[119] revelaron un beneficio llamativo de la ICP, frente a la fibrinólisis, en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. La angiografía coronaria y la revascularización, basada en la anatomía, se aplicarán si la evolución hospitalaria se complica con una insuficiencia cardíaca congestiva tardía.

SHOCK CARDIÓGENO

Menos del 1% de los enfermos con IMEST acuden al hospital con un shock cardiógeno y aproximadamente el 7% lo sufre después del ingreso. Una definición útil del shock cardiógeno es toda manifestación clínica de hipoperfusión sistémica, con una PA sistólica menor de 90 mmHg durante al menos 30 min (o necesita de medidas de soporte para mantener la PA sistólica > 90 mmHg), un índice cardíaco inferior a 2,2 l/min/m^2, y una presión de enclavamiento capilar pulmonar de 15 mmHg, por lo menos.

El shock cardiógeno está producido en el 75% de las ocasiones, por una extensa disfunción del ventrículo. Otras causas son la insuficiencia mitral aguda grave, la rotura del tabique interventricular, la rotura subaguda de la pared libre con taponamiento y el infarto del VD. La disección aórtica y el shock hemorrágico pueden remedar un shock cardiógeno y deben descartarse. Para aclarar la etiología del shock debe efectuarse una ecocardiografía con Doppler en color.

El shock cardiógeno secundario a isquemia e infarto de miocardio debe tratarse de la forma más rápida posible. Entre las intervenciones cardinales se encuentran el restablecimiento del ritmo sinusal, una ventilación pulmonar adecuada, la corrección de las anomalías acidobásicas y el tratamiento inótropo y vasopresor para propiciar la perfusión tisular. Los enfermos precisan tratamiento de reperfusión, salvo que se considere fútil cualquier medida adicional (v. fig. 10-11). No obstante, las tasas de reperfusión con el tratamiento fibrinolítico disminuyen en el shock cardiógeno debido al bajo gasto cardíaco, y no está claro que se prolongue la supervivencia. Por el contrario, en más de 20 estudios observacionales se ha indicado que la reperfusión mediante ICP o IDAC mejora las tasas de supervivencia.[175]

Los resultados del estudio y registro Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK)[106,173] y del estudio Swiss Multicenter Trial of Angioplasty for Shock (SMASH)[179] dan testimonio de que debe remitirse para angiografía coronaria y revascularización urgente a todo aspirante adecuado con un infarto agudo de miocardio complicado con un shock cardiógeno, salvo contraindicaciones. Así sucede con las enfermedades que pueden acortar la vida, una anatomía coronaria conocida y poco favorable a la revascularización, el daño cerebral hipóxico y los casos donde las medidas terapéuticas parecen fútiles.

A menudo, cuando un shock complica el IMEST, existe una enfermedad de tres vasos (60%) o del tronco coronario izquierdo (20%). Entre los grupos sometidos a revascularización urgente en el estudio SHOCK, el 60% se sometió a ICP y el 40% fue operado. Las tasas de mortalidad a los 30 días representaron el 45 y el 42%, respectivamente, a pesar de la enfermedad arterial coronaria (EAC) más grave y de la frecuencia doble de diabetes entre los enfermos operados. Este dato contrasta con la tasa de mortalidad intrahospitalaria del 69% publicada para las personas con enfermedad de tres vasos coronarios sometidas a ICP. Es verdad que el IDAC constituye una opción para algunos enfermos, pero la mayoría son sometidos a ICP de la arteria responsable del infarto. En los enfermos supervivientes, con una enfermedad de varios vasos, se puede plantear después una nueva ICP o la cirugía para obtener una revascularización más completa.

El único subgrupo de pacientes que no mejoró con el tratamiento en el estudio SHOCK fueron los 56 enfermos de 75 años o más. Sin embargo, el análisis de los 44 ancianos del registro del estudio SHOCK,[180] seleccionados para la revascularización temprana, puso de relieve un descenso significativo de la tasa de mortalidad, en comparación con la de los 233 enfermos que no fueron revascularizados (48 frente a 81%; P = 0,0002). Otras publicaciones[181,182] también respaldan el uso de la ICP-P en ancianos cuidadosamente seleccionados con un shock cardiógeno, como complicaciones de infarto, de modo que la edad, por sí sola, no debería representar un criterio para descartar el cateterismo cardíaco.

El tratamiento fibrinolítico se administrará a los enfermos que no puedan recibir una revascularización temprana y que no muestren con-

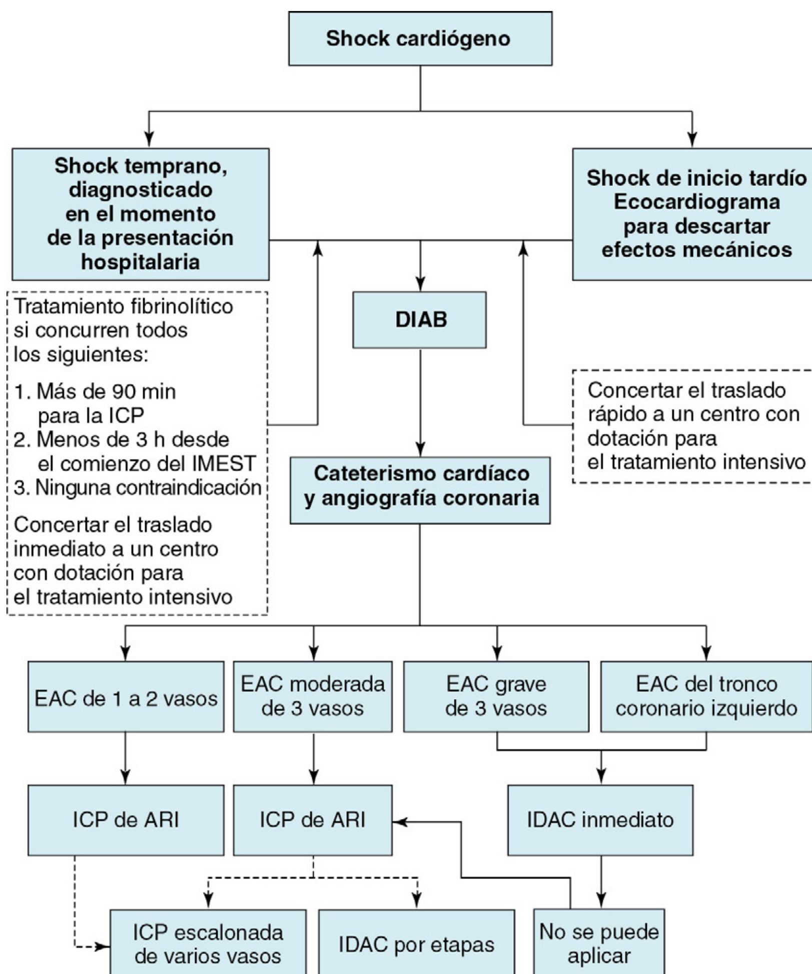


FIGURA 10-11 Recomendaciones para el tratamiento de reperfusión inicial en caso de que el infarto de miocardio con elevación del segmento ST *(IMEST)* se complique con un shock cardiógeno. La revascularización mecánica temprana mediante intervención coronaria percutánea (ICP)/injerto de derivación arterial coronaria (IDAC) representa una recomendación de categoría I para los aspirantes < 75 años con elevación del segmento ST o bloqueo de rama izquierda que experimenten un shock < 36 h después del IMEST, siempre que se pueda efectuar la revascularización en las primeras 18 h del shock, y una recomendación de categoría IIa para los pacientes ≥ 75 años con estos mismos criterios. El 85% de los casos de shock se diagnostican después del tratamiento inicial del IMEST, pero el shock aparece en las primeras 24 h en la mayoría de las ocasiones. Se recomienda un balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA) si el shock no revierte enseguida con el tratamiento farmacológico, a fin de estabilizar a los pacientes aspirantes a un tratamiento invasivo posterior. Las *líneas de trazos* indican que ese procedimiento debe aplicarse solo a los pacientes con indicaciones específicas. *ARI,* arteria relacionada con el infarto; *EAC,* enfermedad arterial coronaria. *(Modificado de Hochman JS: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm.* Circulation *2003;107:2998-3002.)*

traindicaciones para la fibrinólisis. Si un paciente acude a un hospital sin dotación para las medidas revascularizadoras, será trasladado a otro que disponga de estos equipos. La colocación de un BCIA, antes del transporte, facilita la estabilización del enfermo. Si el paciente presenta un shock entre las primeras 3-6 h desde el inicio del infarto y se prevé una demora para el transporte y la intervención, puede comenzarse con el tratamiento fibrinolítico y el BCIA.[183]

INFARTO DEL VENTRÍCULO DERECHO

La isquemia ventricular derecha se da hasta en la mitad de los enfermos con un infarto de la cara inferior con elevación de ST, pero únicamente del 10 al 15% manifiestan las alteraciones hemodinámicas clásicas del infarto ventricular derecho con repercusión clínica.[122,184] Estos enfermos constituyen un subgrupo de alto riesgo, con una tasa de mortalidad comprendida entre el 25 y el 30%.[185] En el registro del estudio SHOCK, los pacientes con un infarto predominante del VD y shock cardiógeno mostraron una tasa de mortalidad similar a la de aquellos con un shock con disfunción del ventrículo izquierdo (53 frente a 61%).[186]

La arteria coronaria derecha suele irrigar casi todo el miocardio ventricular derecho. Cuando se obstruye esta arteria en un lugar proximal a las ramas para el VD, ocurre una isquemia de este territorio. La mayoría de los supervivientes experimentan una recuperación de la función ventricular derecha en cuestión de semanas o meses, lo que lleva a pensar en un aturdimiento, más que una necrosis irreversible, del VD. Las causas fisiopatológicas de este fenómeno son la menor demanda de oxígeno, debido a la masa miocárdica más reducida del VD,[187] la perfusión coronaria durante la diástole y la sístole[188] y el aporte más favorable de oxígeno, con relación al ventrículo izquierdo, debido a una red colateral más extensa.[189]

El grado de disfunción del VD, el efecto restrictivo del pericardio circundante y la dependencia interventricular, relacionada con el tabique interventricular compartido, determinan el efecto hemodinámico de la isquemia ventricular derecha. El VD isquémico se dilata, acentuando la presión intrapericárdica, como consecuencia de las fuerzas restrictivas del pericardio. Así pues, la presión sistólica del VD y su gasto disminuyen, la precarga VI desciende, las dimensiones telediastólicas y el volumen por latido (o volumen sistólico) del ventrículo izquierdo se reducen y el tabique interventricular se desplaza hacia el ventrículo izquierdo.[190] El gradiente de presión entre las aurículas derecha e izquierda se erige en una fuerza motriz importante para la perfusión pulmonar. Los factores que reducen la precarga (disminución de volumen, diuréticos, morfina, nitratos) o disminuyen la contracción aumentada de la aurícula derecha (infarto auricular, falta de sincronía AV, FA) o aquellos que aumentan la poscarga del VD (disfunción VI) pueden surtir efectos hemodinámicos adversos profundos.[191,192] El movimiento paradójico del tabique interventricular, que protruye a modo de émbolo dentro del VD, es importante para generar la fuerza sistólica, que mejora la perfusión pulmonar.[193] El infarto septal concomitante determina, a veces, la desaparición de este mecanismo compensatorio.

Hay que examinar la posible isquemia o infarto del VD en todo paciente con un infarto de la cara inferior del miocardio con elevación de ST. La tríada clínica de hipotensión, campos pulmonares limpios y elevación de la presión venosa yugular en el contexto de un infarto de miocardio inminente es específica, pero su sensibilidad resulta menor del 25%.[194] La distensión venosa yugular, sola o en presencia del signo de Kussmaul (distensión de la vena yugular con la inspiración), es sensible y específica,[195] a menos que exista hipovolemia. Hay que cribar el infarto del VD mediante un registro ECG de las derivaciones derechas, en el momento del ingreso, de todo paciente con infarto de la cara inferior con elevación de ST (fig. 10-12). El hallazgo ECG que mejor predice la isquemia ventricular derecha[196] es la elevación del segmento ST de 1 mm en la derivación V1 y en la derivación precordial derecha V4R; este dato puede desaparecer en las primeras 10 h desde el inicio de los síntomas.[197] La ecocardiografía muestra, a veces, dilatación y asinergia del VD y un movimiento anómalo de los tabiques interventricular e interauricular. El cortocircuito de derecha a izquierda, a través de un foramen oval permeable, debe sospecharse si la hipoxia persistente no responde a los suplementos de oxígeno y se puede documentar con un Doppler en dolor.[198] El cateterismo arterial pulmonar ayuda al diagnóstico de la isquemia o infarto del VD. Un hallazgo bastante sensible y específico es una presión en la aurícula derecha de 10 mmHg o más o bien una presión de enclavamiento pulmonar mayor del 80%.

El tratamiento satisfactorio de reperfusión puede evitar o revertir las complicaciones hemodinámicas del infarto ventricular derecho. La ICP alivia sobre todo a los pacientes con hipotensión o shock, puesto que la disfunción isquémica del VD remite enseguida con una reperfusión satisfactoria. El tratamiento conservador de los pacientes con disfunción isquémica del VD difiere y suele ser diametralmente opuesto al de la disfunción VI. El primer objetivo es mantener la precarga del VD. Los nitratos, la morfina y los diuréticos se administran por sistema en el infarto del ventrículo izquierdo, pero deben evitarse en el derecho porque pueden reducir la precarga ventricular derecha, el gasto cardíaco y la PA. La sobrecarga de volumen con suero fisiológico mejora el gasto cardíaco y la PA, pero no ha de resultar excesiva ya que la dilatación del VD desplaza el tabique interventricular hacia el ventrículo izquierdo, disminuyendo el gasto ventricular izquierdo.[199] El segundo objetivo es proporcionar soporte inótropo con dobutamina al VD isquémico. El tercer objetivo es mantener la sincronía AV. Puede ocurrir un bloqueo AV de alto grado hasta en la mitad de los casos.[200] La estimulación AV secuencial restablece la PA en algunos casos, en los que la estimulación ventricular

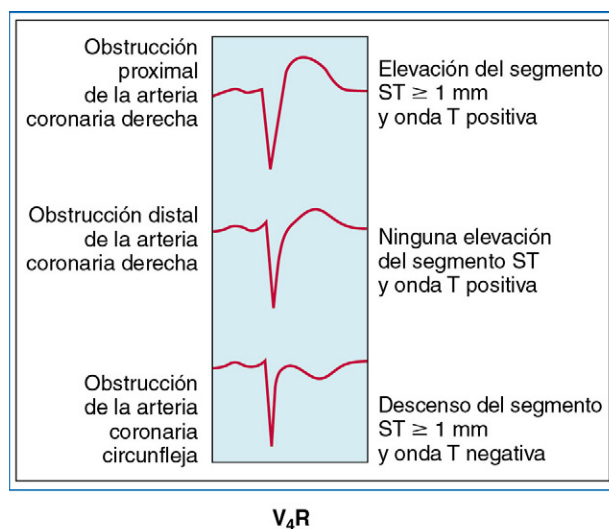


FIGURA 10-12 Trazados electrocardiográficos del infarto ventricular derecho. *AD,* aurícula derecha; *AP,* arteria pulmonar; *AV,* auriculoventricular; *ECG,* electrocardiograma; *PCP,* presión capilar pulmonar; *PVY,* presión venosa yugular; *VD,* ventrículo derecho. *(Modificado de Wellens HJ: The value of the right precordial leads of the electrocardiogram.* N Engl J Med *1999;340:381-383.)*

TABLA 10-5 Características de la rotura del tabique interventricular, la pared libre del ventrículo y los músculos papilares

CARACTERÍSTICAS	ROTURA DEL TABIQUE INTERVENTRICULAR	ROTURA DE LA PARED LIBRE DEL VENTRÍCULO	ROTURA DE UN MÚSCULO PAPILAR
Incidencia	1-3% sin el tratamiento de reperfusión, 0,2-0,34% con el tratamiento fibrinolítico, 3,9% en caso de shock cardiógeno	0,8-6,2%; el tratamiento fibrinolítico no reduce el riesgo; la ACTP primaria parece reducir el riesgo	Aproximadamente 1% (el músculo papilar posterolateral se rompe más veces que el anterolateral)
Evolución temporal	Pico bimodal; en las primeras 24 h y 3-5 días; intervalo: 1-14 días	Pico bimodal; en las primeras 24 h y 3-5 días; intervalo: 1-14 días	Pico bimodal; en las primeras 24 h y 3-5 días; intervalo: 1-14 días
Manifestaciones clínicas	Dolor torácico, disnea, hipotensión	Angina, dolor pleurítico o pericárdico; síncope; hipotensión; arritmias; náuseas; inquietud; hipotensión; muerte súbita	Inicio brusco de disnea y edema pulmonar; hipotensión
Signos de la exploración	Soplo holosistólico áspero, frémito (+), 3.er tono, atenuación del 2.° tono, edema pulmonar, insuficiencia de los ventrículos derecho e izquierdo, shock cardiógeno	Distensión venosa yugular (29% de los pacientes), pulso paradójico (47%), disociación electromecánica, shock cardiógeno	Soplo blando en algunos casos, sin frémito, con signos variables de sobrecarga del ventrículo derecho, edema pulmonar grave, shock cardiógeno
Hallazgos ecocardiográficos	Rotura del tabique interventricular, cortocircuito de izquierda a derecha en la ecografía con Doppler en color a través del tabique interventricular, patrón de sobrecarga del ventrículo derecho	Derrame pericárdico > 5 mm no se visualiza en todos los casos; ecos acústicos altos y estratificados dentro del pericardio (coágulo de sangre); visualización directa del desgarro, signos de taponamiento	Ventrículo izquierdo hipercontráctil, músculo papilar o cuerdas tendinosas desgarrados, valva flotante, insuficiencia mitral grave en la ecocardiografía con Doppler en color
Cateterismo de cavidades derechas	Aumento de la saturación de oxígeno desde la aurícula derecha a la izquierda, ondas V grandes*	La ventriculografía resulta insensible, no siempre se ven los signos clásicos de taponamiento (igualación de las presiones diastólicas entre las cavidades cardíacas)	La saturación de oxígeno no aumenta desde la AD hasta el VD, grandes ondas V*, presiones capilares pulmonares elevadísimas

*Las ondas V grandes provienen de la presión capilar pulmonar.
ACTP, angioplastia coronaria transluminal percutánea; *AD*, aurícula derecha; *VD*, ventrículo derecho.
Modificado de Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.

sola no da resultado.[201] Hasta un tercio de los enfermos presentan FA, que precisa tratamiento mediante cardioversión si existe alguna alteración hemodinámica. El cuarto objetivo es reducir la poscarga del VD en el seno de la insuficiencia VI. Para ello, se pueden emplear vasodilatadores pulmonares.

Complicaciones mecánicas

INSUFICIENCIA MITRAL

Los pacientes con insuficiencia mitral leve después de un IMEST evolucionan peor que aquellos sin insuficiencia.[202] La insuficiencia mitral grave se debe a un infarto del músculo papilar posterior o bien a un infarto extenso (tabla 10-5). El tratamiento inicial pasa por reducir la poscarga y por la posible colocación de un BCIA o un dispositivo de ayuda al ventrículo izquierdo. Si la insuficiencia mitral no mejora al cabo de unos días o si se requiere la cirugía por la presencia de una anatomía coronaria crítica o de una isquemia mantenida, se aplicará una ecocardiografía transesofágica para averiguar si se requiere la sustitución valvular o una anuloplastia. La cirugía de la válvula mitral, casi siempre mediante anuloplastia, debe efectuarse al mismo tiempo que la de revascularización coronaria en los pacientes con una insuficiencia mitral isquémica moderadamente grave.[203]

La presencia de edema pulmonar o shock cardiógeno indica una posible rotura aguda del músculo papilar. Si esta se confirma mediante ecocardiografía, hay que proceder a la cirugía urgente sin demora, pues esta incrementa el daño miocárdico, el daño de otros órganos y la muerte.[204] Hay que estabilizar a estos pacientes reduciendo la poscarga, administrando soporte inótropo y colocando un BCIA; se precisa una angiografía coronaria antes de la operación. En el registro SHOCK,[205] el 8% de los pacientes con shock presentaron una insuficiencia mitral grave y una tasa global de mortalidad intrahospitalaria del 55%. La tasa de mortalidad con el tratamiento conservador alcanzó el 71 frente al 40% con la cirugía.

ROTURA DEL TABIQUE INTERVENTRICULAR

La frecuencia de la rotura aguda del tabique interventricular ha disminuido, al parecer, en esta época de la reperfusión temprana. El diagnóstico se confirma mediante una ecocardiografía con Doppler en color o por el incremento en la saturación de oxígeno desde la aurícula derecha hasta la arteria pulmonar (v. tabla 10-5). Como ocurre en la insuficiencia mitral aguda y grave, el tratamiento pasa por la administración de preparados inótropos y vasodilatadores, la colocación de un balón intraaórtico de contrapulsación y la reparación quirúrgica inmediata. La operación habitual consiste en extirpar todo el tejido necrótico, reparar la rotura del tabique con un parche y proceder a la cirugía de revascularización coronaria. En el estudio GUSTO-1,[206] las tasas de mortalidad de los pacientes con una rotura del tabique interventricular tratada en el quirófano o de forma conservadora representaron el 47 y el 94%, respectivamente. Entre los pacientes con shock cardiógeno reclutados para el registro SHOCK,[207] las tasas de mortalidad de los enfermos operados y de los tratados de forma conservadora ascendieron al 81 y el 96%, respectivamente. El cierre percutáneo de la CIV constituye una modalidad menos invasiva que la cirugía. De hecho, incluso el cierre parcial de esta comunicación, mediante esta técnica, puede estabilizar a un paciente grave y tender un puente hasta la operación. En resumen, en la medida de lo posible, los pacientes hemodinámicamente estables requieren tratamiento mediante cirugía urgente o cierre percutáneo de la comunicación intraventricular,[208] antes de que empiece el shock. Se precisan nuevos estudios aleatorizados y multicéntricos para identificar a los pacientes que mejor responden al cierre quirúrgico o intervencionista.

ROTURA DE LA PARED LIBRE DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

La rotura cardíaca se da del 1 al 6% de los casos y justifica el 15% de la mortalidad intrahospitalaria (v. tabla 10-5).[209] La reperfusión temprana y la presencia de circulación colateral reducen el riesgo de rotura de la pared libre. Los factores de riesgo comprenden una edad avanzada, el sexo femenino, el primer infarto, un infarto extenso y la aplicación de tratamiento fibrinolítico más de 14 h después del inicio de los síntomas.[207,210] Muchos pacientes fallecen rápidamente con una disociación electromecánica irreversible, pero otros sufren hipotensión y taponamiento pericárdico. El diagnóstico del taponamiento o seudoaneurisma se puede establecer enseguida mediante la ecocardiografía. Se recomienda la pronta administración de volumen y el traslado al quirófano, sin cateterismo cardíaco, para operar de inmediato. La tasa de mortalidad quirúrgica roza el 60%.[211,212]

ANEURISMA Y TROMBO EN EL VENTRÍCULO IZQUIERDO

La aparición de un aneurisma ventricular suele asociarse a la obstrucción de la arteria descendente anterior izquierda y a infartos extensos. Las complicaciones clínicas comprenden angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, tromboembolia y arritmias ventriculares. El tratamiento satisfactorio de reperfusión reduce el riesgo de los aneurismas. Rara vez, se precisa la cirugía para controlar la insuficiencia cardíaca o arritmias ventriculares refractarias al tratamiento convencional. Las técnicas quirúrgicas comprenden la plicatura, la extirpación con reparación lineal y la reconstrucción del ventrículo con parches endoventriculares para mantener una mejor función fisiológica.[213] El pronóstico depende del tamaño y la función del ventrículo izquierdo. Las tasas de mortalidad quirúrgica oscilan entre el 3 y el 7%. En general, en los primeros días después del IMEST ocurre una embolización sistémica desde un trombo mural. El metaanálisis de varios estudios apunta a un descenso en el riesgo de embolización con la anticoagulación sistémica.[214] Como la mayoría de los episodios de embolización suceden en los primeros 3 meses que siguen al IMEST, la warfarina puede limitarse a ese período de tiempo.

DISPOSITIVO DE SOPORTE MECÁNICO

La contrapulsación con BCIA mejora el flujo coronario diastólico y reduce el trabajo miocárdico al disminuir la poscarga. Está indicada en pacientes con hipotensión (PA sistólica < 90 mmHg o 30 puntos por debajo de la PA media previa) que no responden a otras intervenciones, con un síndrome de gasto bajo o con shock cardiógeno. Asimismo, ayuda a estabilizar para el cateterismo cardíaco y la posible revascularización a los pacientes con dolor torácico isquémico recidivante y signos de inestabilidad hemodinámica, mala función del ventrículo izquierdo o una gran área miocárdica de riesgo. El BCIA constituye una intervención razonable frente a la taquicardia ventricular (TV) polimorfa refractaria o la insuficiencia cardíaca congestiva refractaria. Los nuevos dispositivos percutáneos de ayuda al ventrículo izquierdo se utilizan hoy en el shock cardiógeno. En varios pequeños estudios se ha comprobado que estos aparatos mejoran la hemodinámica, pero no modifican la tasa de mortalidad.[215,216] Parece lógico emplear estos dispositivos si el BCIA no mejora la hemodinámica de pacientes en shock cardiógeno. Los supervivientes son aspirantes al trasplante cardíaco electivo.

Arritmias

BRADIARRITMIAS

Las bradiarritmias pueden obedecer a la hiperestimulación de los receptores vagales aferentes y a la estimulación colinérgica consiguiente o bien a una lesión isquémica del tejido de conducción. La bradicardia sinusal es frecuente, sobre todo en las primeras horas del infarto de la cara inferior con elevación de ST, con la reperfusión de la arteria coronaria derecha (reflejo de Bezold-Jarisch) o tras la administración de β-bloqueantes o antagonistas del calcio. Se ha descrito un retraso de la conducción intraventricular del 10 al 20% de los pacientes y la aparición de bloqueo del 6 al 14% (tabla 10-6). Ambos comportan un mayor riesgo de mortalidad puesto que, de ordinario, se asocian a una zona mayor de isquemia/infarto.[32]

El bloqueo AV sintomático de Mobitz I, la bradicardia sinusal sintomática, las pausas sinusales de más de 3 s y la bradicardia sinusal con una frecuencia cardíaca inferior a 40 lpm, asociadas a hipotensión o signos de alteración hemodinámica sistémica, requieren tratamiento con un bolo de 0,6 a 1 mg de atropina i.v. La isoprenalina y la aminofilina se desaconsejan porque propician las arritmias y aumentan la demanda

TABLA 10-6 Características de los trastornos de la conducción auriculoventricular en el infarto agudo de miocardio

	Lugar del trastorno de la conducción auriculoventricular	
CARACTERÍSTICA	**PROXIMAL**	**DISTAL**
Lugar del bloqueo	Intranodal	Infranodal
Lugar del infarto	Inferoposterior	Anteroseptal
Territorio arterial alterado	ACD 90%, Cx 10%	Ramas perforantes septales de la DA
Patogenia	Isquemia, necrosis, tumefacción hidrópica celular, exceso de actividad parasimpática	Isquemia, necrosis, tumefacción hidrópica celular
Tipo predominante de bloqueo en el nódulo AV	Primer grado (PR > 200 ms), segundo grado de tipo Mobitz I	Segundo grado de tipo Mobitz II
Características destacadas habituales del bloqueo AV de tercer grado o del ritmo de escape después del bloqueo de tercer grado	Primero-segundo grado Patrón Mobitz tipo I	Tercer grado
Lugar	Sistema de conducción proximal (haz de His)	Sistema de conducción distal (ramas fasciculares)
Anchura de QRS	<0,12 s*	>0,12 s*
Frecuencia del ritmo de escape	45-60/min pero puede reducirse hasta 30/min	A menudo <30/min
Estabilidad del ritmo de escape	Frecuencia habitualmente estable; asistolia poco habitual	Frecuencia a menudo inestable con un riesgo moderado o alto de asistolia ventricular
Duración del bloqueo AV de alto grado	Habitualmente, pasajero (2-3 días)	Habitualmente, pasajero, pero puede persistir cierto tipo de alteración de la conducción AV y/o defecto intraventricular
Tasa de mortalidad asociada	Baja, a menos que se acompañe de hipotensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva	Alta, debido al infarto extenso asociado con un fracaso de la bomba o arritmias ventriculares
Tratamiento con marcapasos		
Temporal	Rara vez se precisa; puede plantearse frente a la bradicardia asociada al fracaso del ventrículo izquierdo, síncope o angina	Indicado en los pacientes con infarto anteroseptal y bloqueo bifascicular agudo
Permanente	Casi nunca indicado, ya que un defecto de la conducción suele ser pasajero	Indicado en los pacientes con bloqueo AV de alto grado, en el sistema de His-Purkinje, o con bloqueo AV pasajero y avanzado y bloqueo de rama asociada

*Algunos estudios indican que un ritmo de escape con un QRS ancho (>0,12 s) después de un bloqueo AV de alto grado conlleva un peor pronóstico en el infarto de la cara inferior.
ACD, arteria coronaria derecha; *AV,* auriculoventricular; *Cx,* arteria circunfleja izquierda; *DA,* arteria descendente anterior izquierda.
Modificado de Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.

miocárdica de oxígeno. El glucagón se ha empleado para tratar la bradicardia causada por dosis tóxicas de los β-bloqueantes y antagonistas del calcio.[217] Si persiste la bradicardia y se han administrado dosis máximas (2 mg) de atropina, debe instituirse un marcapasos temporal transcutáneo o intravenoso. Cuando el bloqueo AV es infranodal, la atropina puede aumentar la frecuencia sinusal sin modificar la conducción infranodal, por lo que la relación efectiva de conducción desciende y, a veces, se reduce la frecuencia ventricular. Por eso, en lugar del tratamiento farmacológico, debe procederse a la colocación de un marcapasos temporal.

La asistolia ventricular se debe al fracaso del nódulo sinusal para generar impulsos cardíacos o a la aparición de un bloqueo cardíaco completo, con la ausencia de los mecanismos habituales y simultáneos de escape auricular, de la unión o ventricular. El tratamiento del episodio agudo obliga a la aplicación inmediata del masaje torácico, la administración de atropina, vasopresina (40 UI), adrenalina y la estimulación transcutánea. Es importante corregir la causa y retirar la medicación que suprime la actividad eléctrica.

La decisión de implantar un marcapasos permanente por disfunción del nódulo sinusal o bloqueo AV de segundo grado de tipo Mobitz I debe postergarse unos días, puesto que la anomalía de la conducción suele remitir y no altera el pronóstico a largo plazo.[218] La estimulación ventricular permanente está indicada frente al bloqueo AV persistente de segundo o tercer grado o el bloqueo AV infranodal pasajero de segundo o tercer grado asociado a un bloqueo bilateral de rama. Los pacientes con una fibrilación o aleteo auriculares permanentes necesitan un sistema de estimulación ventricular. Aquellos con un ritmo sinusal deben recibir un marcapasos permanente con estimulación dual. Los enfermos con insuficiencia cardíaca son aspirantes al tratamiento de resincronización con estimulación biventricular. Debe evaluarse la colocación de un desfibrilador automático implantable (DAI) a los pacientes con disfunción VI grave e indicación para un marcapasos permanente.

ARRITMIA SUPRAVENTRICULAR

Hasta un 20% de los enfermos de los subgrupos de alto riesgo experimentan FA. Los factores que precipitan la fibrilación y el aleteo auriculares comprenden la estimulación simpática excesiva, el estiramiento auricular por disfunción del ventrículo izquierdo o derecho, el infarto auricular por lesión en las arterias coronarias circunfleja o derecha, la pericarditis, la hipopotasemia, la enfermedad pulmonar crónica y la hipoxia. La FA predice una evolución intrahospitalaria y a largo plazo menos favorable.[219,220] La embolización sistémica es más común en la FA paroxística (1,7%) que en la no paroxística (0,6%), y la mitad de los episodios de embolia se dan en el primer día del ingreso; más del 90% ocurren en los primeros 4 días.[221] En los casos de fibrilación o aleteo auriculares hay que plantearse la cardioversión, el control de la frecuencia y el tratamiento anticoagulante.

La cardioversión sincronizada se aplicará si el enfermo presenta dolor isquémico persistente o se encuentra inestable por taquicardia, hipotensión o insuficiencia cardíaca. Antes de administrar una descarga monofásica inicial de 200 J en la FA y de 50 J en el aleteo auricular, se precisa una anestesia general breve o la sedación consciente. Las descargas posteriores, si se requieren, se elevarán en incrementos de 100 J. El intervalo entre dos descargas consecutivas no debe ser menor de 1 min para evitar el daño miocárdico.[222]

La frecuencia se puede controlar con un β-bloqueante i.v., diltiacem i.v. (20 mg [0,25 mg/kg] durante 2 min seguido de la infusión de 10 mg/h), o verapamilo i.v. (2,5 a 10 mg durante 2 min; se puede repetir a los 15-30 min). Si estuvieran contraindicados estos preparados por una insuficiencia cardíaca congestiva o una enfermedad pulmonar grave, la amiodarona resulta eficaz y se tolera bien. Si se necesita anticoagulación, se puede emplear HNF o HBPM.

La taquicardia supraventricular paroxística con reentrada requiere tratamiento, debido a la frecuencia acelerada, con la siguiente secuencia: masaje del seno carotídeo, adenosina i.v. (6 mg durante 1-2 s; si no hay respuesta, 12 mg durante 1-2 s); bloqueo β-adrenérgico i.v., diltiacem por vía i.v. y digoxina i.v. La taquicardia supraventricular paroxística y el aleteo auricular se pueden abortar con la estimulación auricular.

ARRITMIAS VENTRICULARES

Los mecanismos de las taquiarritmias ventriculares son la pérdida del potencial transmembranario en reposo, los mecanismos de reentrada debidos a la dispersión del período refractario en las zonas limítrofes entre los tejidos infartado y no isquémico y la aparición de focos de automatismo reforzado. Las arritmias por reperfusión se deben, al parecer, al lavado de metabolitos tóxicos y algunos iones, como lactato y potasio. Otros factores contribuyentes importantes son la hipertonía adrenérgica, la hipopotasemia, la hipomagnesemia, la hipercalcemia intracelular, la acidosis, la producción de ácidos grasos libres por lipólisis y la producción de radicales libres por la reperfusión del miocardio isquémico.

El tratamiento de las extrasístoles ventriculares aisladas, latidos acoplados, TV no sostenida y ritmo idioventricular acelerado no está indicado. Hay que normalizar los electrólitos y el pH. La mayoría de los episodios de taquicardia y FV que siguen al IMEST se dan en las primeras 48 h.[223] La TV sostenida o FV que aparecen más de 48 h después del IMEST, pueden denotar un sustrato arrítmico que requiere un estudio electrofisiológico.

La cardioversión inmediata no suele precisarse cuando la frecuencia de la TV sostenida es inferior a 150 lpm, a menos que exista compromiso hemodinámico. La TV monomorfa sostenida, no acompañada de angina, edema pulmonar o hipotensión (PA < 90 mmHg), se trata con 150 mg de amiodarona en infusión de 10 min (dosis alternativa: 5 mg/kg); cada 10-15 min se puede repetir la dosis de 150 mg, si es necesario. Otra alternativa es la infusión de 360 mg en 6 h (1 mg/min) y luego 540 mg en las 18 h siguientes (0,5 mg/min). La dosis acumulativa total, incluyendo las dosis adicionales aplicadas durante la parada cardíaca, no debe exceder de 2,2 g en 24 h. Otra posibilidad es la procainamida en bolo e infusión. La cardioversión eléctrica sincronizada, empezando con una energía monofásica de 50 J, es otra opción. La TV sostenida (>30 s o causante de colapso hemodinámico) requiere tratamiento inmediato con una descarga eléctrica sincronizada de 200 J. Se puede aumentar la energía si la descarga inicial no surte efecto.

La TV polimorfa sostenida se debe tratar de forma análoga a la FV con una descarga eléctrica no sincronizada, empezando por 200 J. La isquemia descontrolada y la hipertonía simpática responden mejor al bloqueo β i.v., el BCIA o la revascularización urgente. A veces, se precisa magnesio i.v. para elevar el magnesio sérico hasta una cifra superior a 2 mg/dl; el potasio sérico debe sobrepasar 4 mEq/dl. Si la frecuencia cardíaca del paciente es inferior a 60 lpm o hay un intervalo QTc largo, se puede colocar un marcapasos temporal y estimular con una frecuencia más alta.

La FV primaria prevalece más en los enfermos mayores de 75 años[224] y su incidencia máxima (3 a 5%) se da en las primeras 4 h del IMEST.[223] En principio, las intervenciones terapéuticas tempranas actuales han reducido su incidencia[225] y la tasa de letalidad está aparentemente disminuyendo.[226] La FV primaria aumenta la mortalidad hospitalaria, pero no empeora el pronóstico a largo plazo de los supervivientes.[227] Los datos actuales no respaldan la profilaxis antiarrítmica.[228,229] Sin embargo, el bloqueo β i.v. y la normalización de las cifras de potasio y magnesio pueden reducir el riesgo de una FV primaria.[230] La FV y la TV sin pulsos requieren tratamiento con una descarga eléctrica no sincronizada: descarga monofásica inicial de 200 J, que progresa hasta 200, 300 y 360 J, si fuera necesario. Si no se logra desfibrilar con facilidad a un paciente con FA se puede aplicar un bolo i.v. de 40 U de vasopresina en lugar de la adrenalina (1 mg).[231] La FV o la TV sin pulsos refractaria a la descarga eléctrica se pueden tratar con amiodarona (300 mg o 5 mg/kg en bolo i.v.), seguida de una nueva descarga eléctrica no sincronizada.

El DAI está indicado para los pacientes con FV o TV sostenida más de 48 h después del IMEST (fig. 10-13).[232-234] La implantación profiláctica del DAI también está indicada para los pacientes con una FEVI reducida (≤30%), como mínimo 40 días después del IMEST y 3 meses después de la revascularización arterial coronaria.[235-238] Los pacientes con una FEVI entre un 31-40% y signos de TV no sostenida requieren un estudio electrofisiológico para averiguar si hay que implantar un DAI. Si se detecta una fibrilación o TV inducibles, está indicado el DAI.

Dolor torácico recidivante

ISQUEMIA O INFARTO RECIDIVANTES

El dolor torácico, parecido a la molestia torácica inicial de tipo isquémico, puede aparecer en reposo o con una actividad limitada durante el ingreso y se asocia, o no, a una nueva elevación de CK-MB, descenso o elevación del segmento ST o seudonormalización de las ondas T invertidas. El reinfarto ocurre en un 4 o 5% de los enfermos después

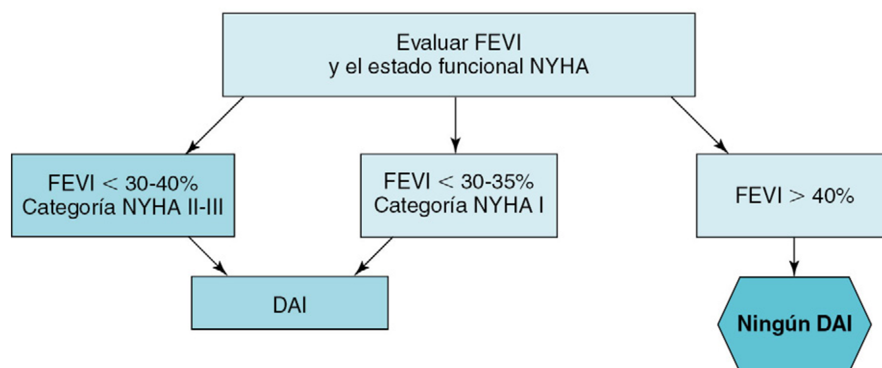


FIGURA 10-13 Algoritmo para evaluar la necesidad de un desfibrilador automático implantable *(DAI)*. El tratamiento adecuado depende de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y de la categoría funcional de la New York Heart Association *(NYHA)*. Los pacientes con una función ventricular izquierda disminuida, como mínimo 40 días después del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST), deben ser remitidos para recibir un DCI si la fracción de eyección ventricular izquierda *(FEVI)* es menor del 30-40% y la categoría NYHA es de II o III o si la FEVI es menor del 30-35% y la categoría NYHA es de I. Los pacientes con una función preservada del ventrículo izquierdo (FEVI > 40%) no necesitan un DCI, cualquiera que sea la categoría funcional de la NYHA. Todos los pacientes deben recibir tratamiento farmacológico después del IMEST. *FV,* fibrilación ventricular; *TV,* taquicardia ventricular. *(Modificado de los datos contenidos en Zipes DP, Camm AJ, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with Ventricular Arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines [Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death].* J Am Coll Cardiol *2006;48:1064-1108.)*

del tratamiento fibrinolítico y con ácido acetilsalicílico. El diagnóstico se basa en la recidiva de un dolor torácico intenso, de origen isquémico, que se extiende, como mínimo, 30 min; una nueva elevación del segmento ST, o una nueva elevación de la CK-MB hasta más del límite superior de la normalidad, o un incremento mínimo del 50% sobre el valor previo. Las complicaciones comprenden la insuficiencia cardíaca congestiva grave, el shock cardiógeno, las arritmias, la parada cardíaca y la muerte.[125,239] El reinfarto tras la fibrinólisis eleva el riesgo de muerte, si bien casi toda la mortalidad se produce dentro del hospital, y el riesgo de muerte se incrementa poco en los 2 años que siguen a la hospitalización índice.[240]

Hay que optimar el tratamiento con nitratos y β-bloqueantes y proceder a la anticoagulación terapéutica. Hay que corregir las causas secundarias de isquemia recidivante (insuficiencia cardíaca mal controlada, anemia y arritmias). La arteriografía coronaria puede aclarar la causa del dolor torácico y facilitar la ICP o cirugía de revascularización coronaria, si estuvieran indicadas. La reanudación del tratamiento fibrinolítico resulta razonable, si el paciente no puede aspirar a la revascularización o si la angiografía coronaria y la ICP no se pueden aplicar con rapidez.

PERICARDITIS

La pericarditis puede complicar el IMEST transmural y conlleva infartos más extensos, cifras menores de FEVI y una incidencia más alta de insuficiencia cardíaca congestiva.[241,242] La pericarditis puede aparecer hasta varias semanas después del IMEST y se confunde con la isquemia recidivante. Sin embargo, el dolor pericárdico casi siempre es pleurítico y/o postural y se irradia al hombro izquierdo, la escápula o el músculo trapecio. La detección de un roce triple resulta diagnóstica de la pericarditis. En el ECG puede haber elevación del punto J con una elevación cóncava del segmento ST y descenso del intervalo PR. La presencia de un pequeño derrame pericárdico en la ecocardiografía no diagnostica la pericarditis. La incidencia de la pericarditis ha disminuido en esta era de la reperfusión y hoy el síndrome de Dressler (síndrome postinfarto), una carditis de tipo autoinmune, es bastante infrecuente.[243]

El ácido acetilsalicílico (160 a 325 mg/día) es el tratamiento preferido, pero se precisan dosis altas (650 mg cada 4 a 6 h).[244] La colquicina, en dosis de 0,6 mg por vía oral cada 12 h, o el paracetamol, en dosis de 500 mg por vía oral cada 12 h, se pueden aplicar si los episodios no se controlan con el ácido acetilsalicílico.[245] No deben administrarse AINE, ya que reducen la eficacia del ácido acetilsalicílico y aumentan el riesgo de adelgazamiento de la cicatriz miocárdica y expansión del infarto. Los corticoides tampoco se usarán, salvo como medida de último recurso, puesto que se han asociado a adelgazamiento de la cicatriz y rotura miocárdica.[246] El tratamiento antitrombótico habitualmente se puede mantener de forma segura, pero exige una mayor vigilancia para detectar el aumento del derrame pericárdico o los signos de inestabilidad hemodinámica.[247]

Otras complicaciones

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO

El accidente cerebrovascular agudo complica del 0,75 al 1,2% de los IMEST, y su tasa de mortalidad excede del 40%.[248] Los principales factores de riesgo para el accidente cerebrovascular embólico después de un IMEST son los antecedentes de accidente cerebrovascular, la hipertensión, una edad avanzada, una fracción de eyección disminuida, varias placas ulceradas y la FA.[249] El accidente cerebrovascular embólico después de un IMEST se origina en un trombo del ventrículo izquierdo o de la aurícula izquierda, en el seno de la FA, y ocurre incluso entre enfermos sometidos a fibrinólisis La mayoría de los infartos cerebrales isquémicos que siguen al tratamiento fibrinolítico suceden más de 48 h después del tratamiento.[250] El período de máximo riesgo son los primeros 28 días posteriores al IMEST,[251] pero el riesgo continúa elevado hasta por lo menos 1 año. En comparación con la hemorragia intracraneal, los pacientes con un infarto cerebral isquémico presentan más a menudo déficits neurológicos focales y, menos veces, disminución de la conciencia. La cefalea, los vómitos y el coma ocurren poco.[252]

La figura 10-14 muestra el algoritmo para evaluar el accidente cerebrovascular isquémico y aplicar tratamiento antitrombótico. La disfunción isquémica cerebral se puede sospechar por el inicio repentino de un déficit neurológico focal, la ausencia de sangre o de masas en la TC inicial y la ausencia de un trastorno metabólico grave, crisis convulsivas, enfermedades autoinmunes o cáncer. Se recomienda la consulta con el neurólogo para el estudio neurovascular y las orientaciones terapéuticas. La localización y la naturaleza de la lesión isquémica cerebral se definirá en una nueva TC o resonancia magnética. La lesiones vasculares requieren examen con técnicas no invasivas, como el dúplex carotídeo, el Doppler transcraneal, la angiografía por resonancia magnética o por TC, o la ecocardiografía transesofágica. Ante la presencia de síntomas y signos en el territorio carotídeo se debe buscar una estenosis superior al 50%.

El ácido acetilsalicílico[55] y el clopidogrel,[253] reducen la frecuencia del accidente cerebrovascular isquémico. Los pacientes con fuentes cardiógenas de embolia, como FA, trombos murales en el ventrículo

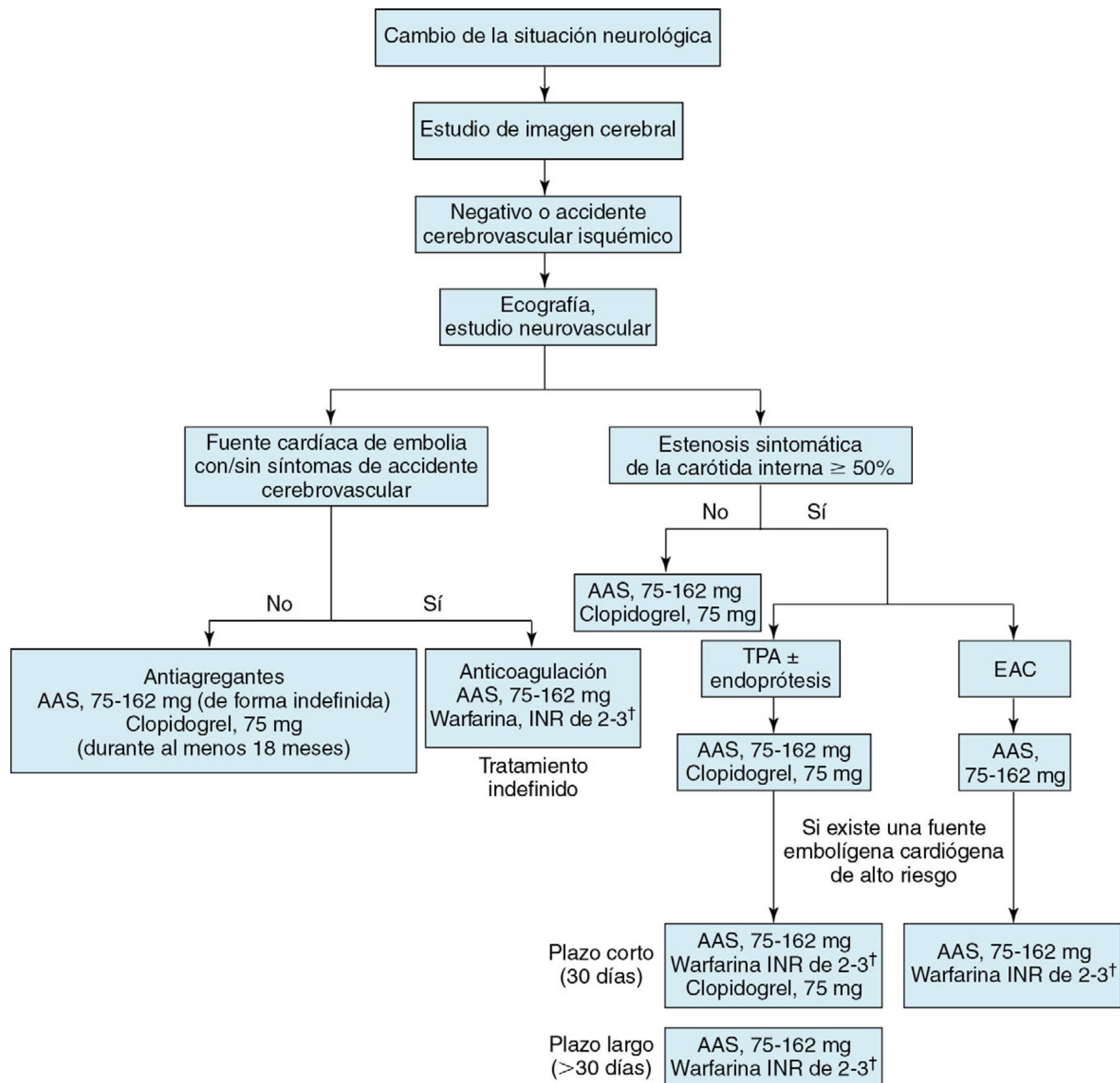


FIGURA 10-14 Algoritmo para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico después de la reperfusión. Las dosis diarias del tratamiento antitrombótico se ilustran en el algoritmo. *El índice internacional normalizado *(INR)* de 2 a 3 resulta aceptable, con un control riguroso, pero es preferible el extremo bajo. La combinación de antiagregantes y warfarina se puede plantear ante pacientes < 75 años, con un riesgo bajo de hemorragia, que se sometan a una vigilancia fiable. *AAS,* ácido acetilsalicílico; *CEA,* endoarterectomía carotídea; *PTA,* angioplastia transluminal percutánea (carotídea). *(Modificado de Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Committee to revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction]* Circulation *2004;110:588-636.)*

izquierdo o un segmento acinético del ventrículo izquierdo, precisan una anticoagulación warfarínica de intensidad moderada (INR: 2 a 2,5), combinada con antiagregantes,[254] para minimizar el riesgo de las complicaciones hemorrágicas. En general, los pacientes con IMEST y un trombo mural en el ventrículo izquierdo requieren tratamiento warfarínico durante 3 meses. Los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico y una FA previa o persistente necesitan warfarina de forma indefinida. Las estenosis significativas de la arteria carótida requieren tratamiento con una endoprótesis o mediante endoarterectomía.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y EMBOLIA PULMONAR

La trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar son raras. Se debe administrar profilaxis con dosis bajas de heparina, a ser posible de bajo peso molecular, a los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que no puedan deambular o que presenten un alto riesgo para la trombosis venosa profunda.[255] La mayoría de los enfermos con trombosis venosa profunda o embolia pulmonar precisan anticoagulación con una HBPM.[256] La warfarina debe iniciarse al mismo tiempo que la HBPM, y esta se mantendrá hasta que el INR alcance el intervalo terapéutico de 2 a 2,5. La warfarina se mantendrá durante el período especificado en función del perfil particular de riesgo del enfermo.[257]

Complicaciones hemorrágicas

Cuando un síndrome coronario agudo se complica con sangrado, se asocia a reinfartos, accidente cerebrovascular y muerte.[258] La magnitud del peligro se asemeja a la del reinfarto. Los factores de riesgo comprenden la edad, los antecedentes de sangrado, la insuficiencia renal, la hipertensión y el régimen antitrombótico elegido (cuadro 10-5). Así, la bivalirudina se asocia a menos hemorragia que la heparina más los inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa en el síndrome coronario agudo, mientras que el prasugrel ha comportado un mayor sangrado que el clopidogrel entre pacientes con un peso inferior a 60 kg o con una edad superior a 75 años.[30]

Para minimizar el riesgo de sangrado, hay que escoger tratamientos en función de los factores específicos de riesgo del paciente. Si el paciente corre riesgo, por ejemplo, de hemorragia intracraneal (anciano, mujer, antecedentes de accidente cerebrovascular, peso corporal bajo), debe recibir una ICP y no fibrinólisis. La elección de la ESM, en lugar de la ELF, depende a veces de los antecedentes de una hemorragia digestiva importante o de la amenaza de una cirugía mayor inminente.[259] Hay que administrar 81 mg de ácido acetilsalicílico al día de forma indefinida. Si el enfermo precisa, además, warfarina por una FA o por episodios cardioembólicos o si tiene una prótesis valvular mecánica, hay que

Cuadro 10-5 Factores de riesgo para el sangrado en el síndrome coronario agudo

Edad avanzada (>75 años)
Sexo femenino
Antecedentes de hemorragia digestiva
Presentación con IMEST o IMSEST (en lugar de AI)
Disfunción renal grave (CrCl < 30 ml/min)
Leucocitosis
Anemia
Tratamiento fibrinolítico
Estrategia invasiva
Posología inadecuada de la medicación antitrombótica
Bivalirudina en monoterapia (efecto protector)

AI, angina inestable; *CrCl,* aclaramiento de creatinina; *IMEST,* infarto de miocardio con elevación del segmento ST; *IMSEST,* infarto de miocardio sin elevación del segmento ST. Datos tomados de Mehran R, Popcock SJ, Nikolsky E, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2556-2566; Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:257S-298S; y Alexander KP, Chen AY, Roe MT, et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294:3108-3116.

controlar rigurosamente el INR.[254] El riesgo de hemorragia durante el período que rodea la intervención se minimiza mediante un cuidado meticuloso del lugar de punción de la arteria femoral, la vía arterial radial, el uso de bivalirudina en lugar de heparina y posiblemente el uso de dispositivos de cierre vascular.[260,261] La hipotensión y la bradicardia inesperadas, que siguen a la intervención, obligan a sospechar una hemorragia retroperitoneal, que se puede confirmar en la TC o en la ecografía. En general, basta con un tratamiento conservador, pero si fracasan las medidas conservadoras se solicitará consulta al cirujano vascular. El umbral óptimo para la transfusión se desconoce; probablemente, es inferior a 8 mg/dl.[262-264]

Cirugía de revascularización coronaria

La cirugía posterior al IMEST acarrea un riesgo importante, sobre todo para los enfermos inestables que padecen un infarto con onda Q y presentan una menor función VI. Los factores que complican notablemente el riesgo son los antecedentes de esa misma cirugía, el sexo femenino, la comorbilidad y la edad avanzada.[265] Los pacientes que sufren complicaciones mecánicas del infarto de miocardio, por ejemplo, rotura del tabique interventricular o del músculo papilar, o con una isquemia mantenida que no responde al resto del tratamiento conservador, deben ser operados con urgencia si los vasos coronarios resultan idóneos para la cirugía de revascularización. La cirugía de los enfermos estables se aplazará de 3 a 7 días para que se recupere el miocardio.

En la medida de lo posible, se empleará un injerto de la arteria mamaria interna hacia la arteria descendente anterior izquierda con estenosis significativa, ya que la supervivencia a largo plazo es mayor. Los casos inestables que sean operados poco después del tratamiento fibrinolítico, fundamentalmente por la persistencia de la isquemia miocárdica, muestran una tasa de mortalidad operatoria mayor (13 a 17%) y un mayor uso de hemoderivados.[266] Se planteará el IDAC si un paciente, cuya anatomía arterial coronaria no se ajusta para una ICP, muestra isquemia recidivante. Las modificaciones modernas del IDAC convencional, con circulación extracorpórea, así como las mejoras en el tratamiento anestésico y los cuidados perioperatorios han permitido reducir las tasas de mortalidad.[267,268] La cirugía electiva de revascularización coronaria debería mejorar, en comparación con el tratamiento conservador, la supervivencia de los pacientes con infarto de miocardio que presentan: 1) una estenosis del tronco coronario izquierdo; 2) una enfermedad equivalente a la anterior (estenosis significativa ≥ 70% de la parte proximal de la descendente anterior izquierda o de la parte proximal de la circunfleja izquierda); 3) enfermedad de tres vasos, sobre todo con disminución de la función del ventrículo izquierdo; 4) enfermedad de dos vasos con estenosis proximal significativa de la arteria descendente anterior izquierda, que no pueda corregirse mediante ICP, y bien una fracción de eyección inferior al 50% o una isquemia presente en las pruebas no invasivas, y 5) enfermedad de uno o dos vasos, no susceptible de tratamiento con ICP, sin estenosis proximal de la descendente anterior izquierda pero con una gran zona de miocardio viable de riesgo y criterios de alto riesgo, de acuerdo con las pruebas no invasivas.[269] No se debe retirar el ácido acetilsalicílico antes de la cirugía pero, en la medida de lo posible, se suspenderá el clopidogrel de 5 a 7 días antes, el prasugrel desde 7 días antes, y el ticagrelor de 5 a 7 días antes,[30,63,269] salvo que se precise un IDAC urgente o muy urgente. La agregación plaquetaria retorna a la normalidad a las 4 h de suspender la eptifibatida o el tirofibán. A veces, se precisan transfusiones de plaquetas para restablecer la función plaquetaria si la cirugía se efectúa en las primeras 24 h de la administración de abciximab, dado su prolongado efecto.

Estratificación del riesgo

La finalidad de las pruebas para estratificar el riesgo es determinar si el paciente corre mayor riesgo de un episodio isquémico recidivante como la insuficiencia cardíaca congestiva o muerte súbita. Las principales decisiones de tratamiento consisten en remitir al paciente para cateterismo cardíaco (fig. 10-15) o para la colocación de un DAI (v. fig. 10-13).

PRUEBA DE ESFUERZO

La prueba de esfuerzo se puede realizar para: 1) predecir la probabilidad de un episodio cardíaco posterior; 2) establecer los parámetros del ejercicio durante la rehabilitación cardíaca; 3) evaluar la habilidad y la capacidad del paciente para acometer tareas en el domicilio y el trabajo; 4) evaluar el dolor torácico recidivante, y 5) evaluar la eficacia del régimen farmacológico actual.[270]

Se han empleado dos protocolos diferentes. La prueba de esfuerzo reducido parece segura si el paciente no ha tenido síntomas de angina o de insuficiencia cardíaca y presenta un ECG basal estable entre 48 y 72 h antes de la misma. La prueba tradicional de esfuerzo submáximo se detiene cuando se alcanza uno de estos criterios: frecuencia cardíaca máxima de 120 a 130 lpm o el 70% de la teórica para la edad, trabajo máximo de 5 equivalentes metabólicos (MET), manifestaciones clínicas o ECG de angina leve o disnea, descenso del segmento ST mayor de 2 mm, hipotensión causada por el ejercicio o tres o más extrasístoles ventriculares consecutivas. El segundo protocolo consiste en realizar una prueba de esfuerzo, limitada por los síntomas, en pacientes de bajo riesgo unos días o semanas después del IMEST. Aunque en este caso se obtendrá un mayor número de pruebas anómalas de esfuerzo, se desconoce la utilidad pronóstica del descenso del segmento ST con los valores más altos de carga entre los pacientes que no se encuentran en forma. Los resultados de la prueba limitada por los síntomas también ayudan a establecer la intensidad y la frecuencia cardíaca que se recomienda durante la rehabilitación del infarto. La duración del ejercicio predice, como se sabe, la evolución. La capacidad de afrontar 5 MET de ejercicio, como mínimo, sin que descienda el segmento ST y con un aumento normal de la PA posee un poder predictivo negativo y resulta tranquilizadora. Los pacientes con un IMEST sin complicaciones, no sometidos a angiografía coronaria, que aspiran a la revascularización deben someterse a un ECG de esfuerzo antes del alta o en las primeras semanas después de esta.

Las anomalías basales que dificultan la interpretación del ECG son un descenso del segmento ST superior a 1 mm en el trazado en reposo, el BRI, la hipertrofia VI por sobrecarga, la preexcitación ventricular y la estimulación ventricular. Si la prueba de esfuerzo tiene lugar en cualquiera de estas circunstancias, se añadirá una ecocardiografía o un estudio de perfusión miocárdica por imagen. La prueba de esfuerzo no debe efectuarse en los 2-3 días siguientes al IMEST si el paciente no ha obtenido una reperfusión satisfactoria. La prueba de esfuerzo tampoco está indicada para el estudio de pacientes con IMEST que presentan una angina inestable después del infarto, insuficiencia cardíaca congestiva descompensada, arritmias cardíacas potencialmente mortales, trastornos extracardíacos que limitan notablemente la capacidad de esfuerzo o cualquier otra contraindicación absoluta para la prueba.

ECOCARDIOGRAFÍA

La ecocardiografía se aplicará para evaluar la función ventricular global y regional de los pacientes que no se someten a una ventriculo-

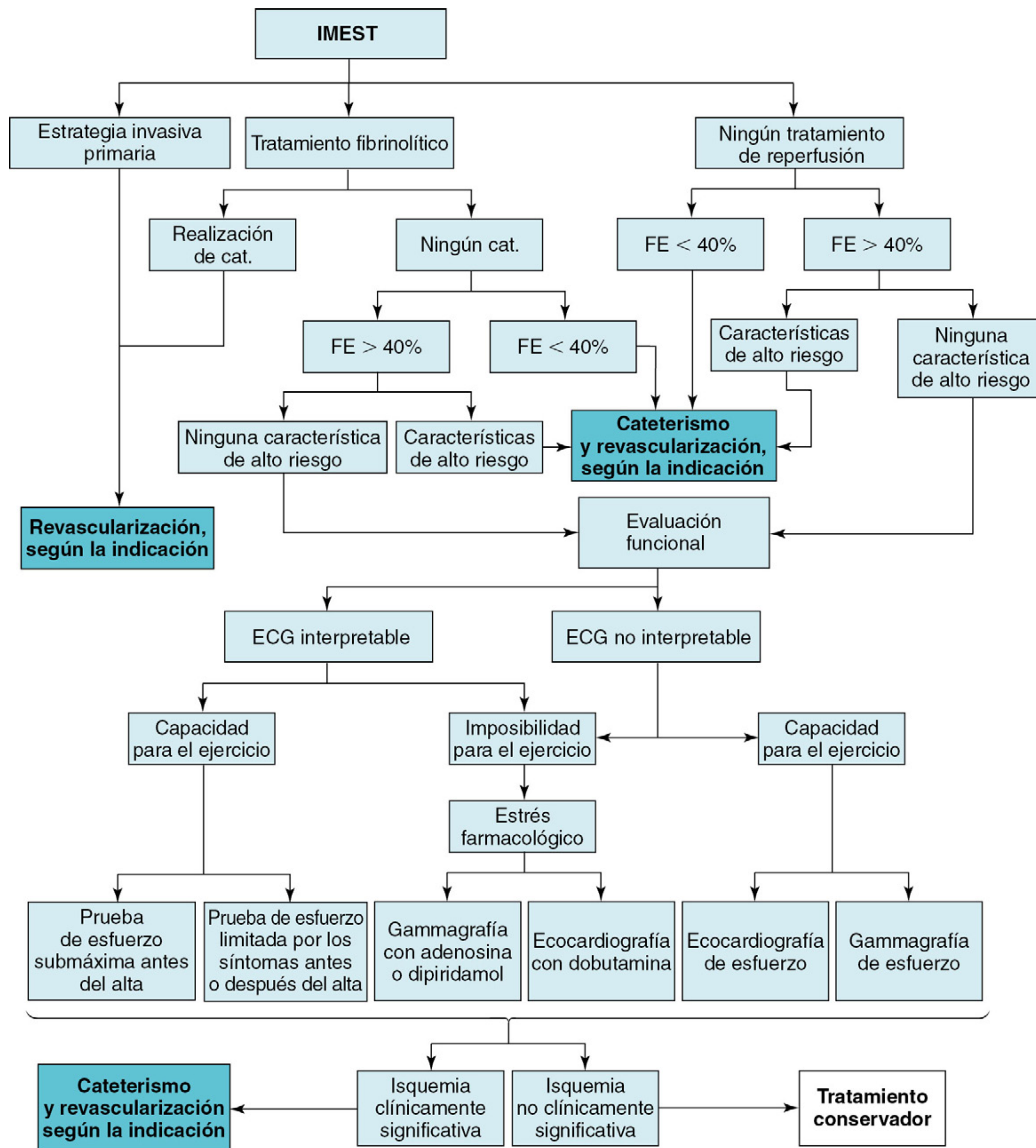


FIGURA 10-15 Método basado en la evidencia para evaluar la necesidad de cateterismo *(cat.)* y revascularización después de un infarto de miocardio con elevación del segmento ST *(IMEST)*. Este algoritmo indica las vías para el tratamiento de los pacientes que se someten inicialmente a una estrategia invasiva primaria, reciben tratamiento fibrinolítico o no reciben tratamiento de reperfusión por IMEST. Los pacientes que no siguen ninguna estrategia invasiva primaria y no presentan manifestaciones de alto riesgo deben someterse a un estudio funcional con alguna de las pruebas no invasivas que se ilustran. Si se detecta una isquemia clínicamente significativa, el paciente se someterá a cateterismo y revascularización, según la necesidad; si no se detecta ninguna isquemia significativa, se prescribirá tratamiento conservador después del IMEST. *ECG,* electrocardiograma; *FE,* fracción de eyección. *(Modificado de Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Committee to revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction].* Circulation *2004;588-636.)*

grafía izquierda con contraste. Debe aplicarse para evaluar las posibles complicaciones, como el infarto del VD, la insuficiencia mitral aguda, la rotura del tabique interventricular, el shock cardiógeno, la expansión del infarto, los trombos intracardíacos y el derrame pericárdico.[271,272]

Se desconoce el valor añadido de la ecocardiografía de esfuerzo, con respecto a la prueba de esfuerzo habitual, después del IMEST. No obstante, se añadirá la ecocardiografía o un estudio de perfusión por imagen a la prueba de esfuerzo, si se espera que la presencia de anomalías basales dificulte la interpretación del ECG. La prueba ecocardiográfica de esfuerzo con un protocolo graduado, comenzando con dosis bajas de dobutamina, puede sustituir a la prueba habitual de esfuerzo antes del alta para evaluar la isquemia de los pacientes con una capacidad de ejercicio limitada y evaluar la viabilidad miocárdica poco después del IMEST.

GAMMAGRAFÍA DE ESFUERZO

Si se prevé la presencia de anomalías basales que dificulten la interpretación de la prueba ECG de esfuerzo, se agregará un estudio de la perfusión miocárdica mediante gammagrafía o ecocardiografía. La ventaja de la gammagrafía es la medición cuantitativa de la FEVI. La gammagrafía de esfuerzo con dipiridamol, adenosina o regadenosón resulta segura para los pacientes que no pueden realizar esfuerzo o que tienen anomalías ECG basales, y sirve para la estratificación temprana (48 a 72 h) del riesgo.[273,274]

FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA

Se ha comprobado que el estudio de la función ventricular después del IMEST es uno de los elementos que mejor predice los futuros episodios cardíacos.[275] Este estudio puede incluir factores elementales, como una estimación clínica basada en los síntomas (disnea de esfuerzo,

categoría funcional) y hallazgos físicos (crepitantes, soplos, elevación de la presión venosa yugular, cardiomegalia, ritmo de galope por tercer tono) del paciente. La medición de la FEVI mediante ventriculografía con contraste, ventriculografía radioisotópica y ecocardiografía bidimensional reviste una utilidad pronóstica importante. Dada la naturaleza dinámica de la recuperación de la función del ventrículo izquierdo después del IMEST, hay que sopesar el momento más idóneo para el estudio de imagen. Una FEVI menor del 40% constituye una indicación para el tratamiento con IECA, y un valor inferior al 30%, para la colocación de un DAI. La dilatación del ventrículo izquierdo después del infarto, reflejada en un incremento del volumen telesistólico superior a 130 ml, puede predecir mejor la muerte después del infarto que una FEVI inferior al 40% o un volumen telediastólico elevado.[276]

VIABILIDAD MIOCÁRDICA

El miocardio viable, pero disfuncional, de algunos enfermos contribuye a la disfunción VI y puede revertir de forma llamativa con la revascularización. Los procesos de hibernación (estados con un bajo flujo crónico asociados a una función miocárdica disminuida)[277] y aturdimiento (disminución de la función ventricular después de la isquemia aguda, a pesar del restablecimiento del flujo sanguíneo)[278] del miocardio contribuyen a la reversibilidad potencial de la función ventricular. La gammagrafía de esfuerzo y la ecocardiografía con dobutamina permiten reconocer qué pacientes se beneficiarán más de la revascularización.[279] Algunas técnicas empíricas prometedoras son la tomografía por emisión de positrones[280] y la resonancia magnética realzada con contraste.[281,282] Sin embargo, se necesitan estudios más concluyentes de la eficacia diagnóstica para probar la utilidad de las pruebas de viabilidad para el paciente antes de que se erija en una referencia.

EVALUACIÓN INVASIVA

Se debe plantear la angiografía coronaria a todo pacientes que sobreviva a un IMEST y sea aspirante al tratamiento de revascularización si muestra isquemia espontánea, características de riesgo intermedio o alto en las pruebas no invasivas, inestabilidad hemodinámica o eléctrica, defectos mecánicos, antecedentes de revascularización o manifestaciones clínicas de alto riesgo. Hay que plantear la ICP o el IDAC si se detecta una EAC obstructiva importante. En los estudios aleatorizados sobre la aplicación sistemática de cateterismo tras el tratamiento fibrinolítico se ha comprobado que este método resulta nocivo.[283-287] No obstante, estos estudios se efectuaron en una era en la que no se administraba ácido acetilsalicílico por sistema, se usaban dosis altas de HNF sin monitorizar el TCA, y los catéteres para la intervención, el equipo radiológico y los antiagregantes de apoyo distaban de resultar óptimos. Los datos posteriores revelan que la estrategia invasiva temprana comporta un riesgo más bajo de reinfarto y muerte.[147,149]

La enfermedad de varias arterias coronarias se da del 40 al 65% de los casos de IMEST sometidos a ICP-P y conlleva un pronóstico desfavorable.[288,289] La ICP de una estenosis angiográfica significativa de una arteria permeable y responsable del infarto, efectuada más de 24 h después del IMEST, tanto si el paciente se ha sometido a tratamiento de reperfusión como si no, se puede plantear como parte de la estrategia invasiva para preservar la permeabilidad a largo plazo o aliviar la isquemia.[290-292] No existen suficientes datos de estudios aleatorizados para evaluar la utilidad de la ICP escalonada de arterias no responsables del infarto después del IMEST. El consenso y los datos observacionales apoyan la ICP diferida de una estenosis, no causante del infarto, si existen indicios de isquemia espontánea provocada o aparecen signos de riesgo intermedio o alto en las pruebas no invasivas. Se puede plantear el alta temprana de los pacientes con un riesgo bajo de complicaciones.[293]

EVALUACIÓN DEL SUSTRATO ELÉCTRICO

Los dos elementos que mejor predicen la muerte por arritmia después del IMEST son la disfunción del ventrículo izquierdo y la gravedad y el momento de aparición de las arritmias ventriculares. Si la FEVI se reduce durante la fase hospitalaria aguda, hay que revisarla a los 40 días del infarto o a los 3 meses de la revascularización. Si la FEVI sigue siendo del 35% o menos y el enfermo presenta signos o síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva de clase II o III de NYHA, o si la FEVI es del 30% o menos, está indicada la colocación de un DAI.[294,295] A los pacientes con una FEVI del 35% o menos y una duración del complejo QRS de 120 ms o más se les aconseja la resincronización cardíaca junto con la colocación de un DAI, si existe insuficiencia cardíaca congestiva de categoría III o IV de NYHA, además de un tratamiento conservador óptimo (v. fig. 10-13).[296] La taquicardia o FV sostenidas en las primeras 24 a 48 h del IMEST se asocian a una mayor mortalidad intrahospitalaria, pero no necesariamente a una mayor mortalidad a largo plazo. Sin embargo, la taquicardia o FV sostenidas tardías, sin una causa reversible, que acompañan a una disfunción importante del ventrículo izquierdo comportan un mayor riesgo de muerte súbita tardía y constituyen una indicación para la implantación del DAI. La presencia de una TV no sostenida en la telemetría o monitorización con Holter en los 6 a 40 primeros días del IMEST no predice ni mejora la supervivencia global, si se implanta un DAI de forma precoz.[297] Se han aplicado una serie de estrategias no invasivas diferentes para tratar de identificar a los pacientes con un alto riesgo de episodios arrítmicos. El ECG con promediación de la señal detecta la conducción fragmentada y diferida en la zona del infarto, en forma de potenciales tardíos al final del complejo QRS, y representa un sustrato anatómico que predispone al enfermo a la TV por reentrada.[298] La variabilidad de la frecuencia cardíaca, un análisis de la variación de la duración del ciclo de un latido a otro, refleja en gran medida la interacción simpático-vagal que regula la frecuencia cardíaca. Una variabilidad reducida de la frecuencia cardíaca, que denota un tono vagal bajo, predice un mayor riesgo de mortalidad, incluida la muerte súbita, entre los pacientes que han sufrido un infarto.[299] La sensibilidad a los barorreceptores también cuantifica la influencia del tono parasimpático sobre el corazón. Se mide como la pendiente de la recta de regresión, que relaciona el cambio de la frecuencia cardíaca de un latido para otro en respuesta a las variaciones de la PA; a menudo, se mide aplicando un pequeño bolo de fenilefrina.[300] Las alteraciones de la repolarización ventricular se reconocen por los cambios (microvoltaje) en la amplitud de la onda T o por la aparición de una onda T alternante, y se asocian, como se sabe, a arritmias ventriculares inducibles durante la estimulación ventricular programada y a episodios de arritmia espontánea.[301] Todavía se desconoce la importancia clínica de estas pruebas.

Tratamiento a largo plazo

Control de los factores de riesgo

Los tratamientos de prevención secundaria constituyen una parte esencial del control de todos los enfermos con IMEST (tabla 10-7).[302] La enfermedad vascular ateroesclerótica es frecuente en varios lechos vasculares, de modo que el médico investigará, asimismo, los síntomas o signos de enfermedad vascular periférica o de enfermedad cerebrovascular entre los pacientes con IMEST. Alrededor del 70% de las muertes por insuficiencia cardíaca congestiva y la mitad de los infartos se dan en pacientes que sufren una EAC conocida.[303] Se calcula que la probabilidad de un infarto de miocardio, mortal o no, es de cuatro a seis veces mayor entre los pacientes con una enfermedad coronaria manifiesta. En los primeros 6 años después del infarto de miocardio, el 18% de los hombres y el 35% de las mujeres sufren otro infarto;[303] la mayoría de las paradas cardíacas se producen en los 18 meses siguientes al alta hospitalaria del IMEST.[304] Por eso, la institución de medidas de prevención secundaria y las estrategias para la reducción del riesgo de los enfermos que se recuperan de un IMEST constituyen una oportunidad magnífica para reducir la carga de la enfermedad cardiovascular.

CONTROL DEL PESO

La obesidad es un factor importante de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y un componente fundamental del síndrome metabólico. El diagnóstico del síndrome metabólico abarca tres de los siguientes criterios: perímetro de la cintura mayor de 102 cm en los hombres o de 88 cm en las mujeres; triglicéridos de 150 mg/dl o más; lipoproteínas de alta densidad (HDL) inferiores a 40 mg/dl en los hombres o a 50 mg/dl en las mujeres; PA superior a 130/85 mmHg, y glucemia del ayuno de 100 mg/dl o más. Las estrategias principales del tratamiento consisten en el control de las calorías y la actividad física. El índice de masa

TABLA 10-7 Prevención secundaria para los pacientes con IMEST

FACTOR	OBJETIVO	INTERVENCIÓN RECOMENDADA
Factores de riesgo		
Tabaquismo	Abstinencia completa	Evaluar el consumo de tabaco. Alentar vivamente al paciente y a la familia para que dejen de fumar y eviten el tabaquismo pasivo. Ofrecer asesoramiento, tratamiento farmacológico (incluidos la sustitución nicotínica y el bupropión) y brindar programas formales para abandonar el tabaco, si procede.
Control de la presión arterial	<140/90 mmHg <130/80 mmHg con nefropatía crónica o diabetes	Si la presión arterial ≥ 120/80 mmHg: iniciar las medidas generales (control del peso; actividad física; moderación con el alcohol; restricción moderada del sodio; énfasis en el consumo de frutas, vegetales y productos lácteos desnatados o semidesnatados) en todos los casos. Añadir medicación antihipertensiva, subrayando el uso de los β-bloqueantes y los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.
Control de los lípidos (TG < 200 mg/dl)	LDL-C sustancialmente < 100 mg/dl, a ser posible ≤70 mg/dl	Administrar dieta a todos los pacientes (<7% de todas las calorías en forma de grasas saturadas y <200 mg/día de colesterol). Alentar la actividad física y el control del peso. Fomentar un mayor consumo de ácidos grasos omega-3. Evaluar el lipidograma en ayunas, a ser posible en las primeras 24 h del IMEST. Añadir el siguiente tratamiento farmacológico: • LDL-C < 100 mg/dl (basal o durante el tratamiento): administrar estatinas para reducir el LDL-C • LDL-C ≥ 100 mg/dl (basal o durante el tratamiento): intensificar el tratamiento para reducir LDL-C con fármacos, a ser posible estatinas
Control de los lípidos (TG ≥200 mg/dl)	Colesterol no unido a HDL* < 130 mg/dl	TG ≥ 150 mg/dl o HDL-C < 40 mg/dl: subrayar el control de peso y la actividad física; recomendar la abstinencia al tabaco TG 200-499 mg/dl: después del tratamiento reductor de LDL,[†] plantear la adición de fibrato o ácido nicotínico[‡] TG ≥ 500 mg/dl: plantear el fibrato o ácido nicotínico[‡] antes del tratamiento reductor de LDL-C[†] y complementar con ácidos grados omega-3
Ejercicio físico	Mínimo: 30 min 3-4 días/semana	Evaluar el riesgo, preferiblemente con una prueba de esfuerzo, para orientar la prescripción. Alentar una actividad mínima de 30-60 min, a ser posible todos los días o por lo menos 3-4 veces por semana (caminar, correr, montar en bicicleta, otra actividad aeróbica), completada con una intensificación de las medidas generales (pausas para caminar en el trabajo, jardinería, labores domésticas). Se recomiendan programas de rehabilitación cardíaca a los pacientes con IMEST, en particular a aquellos con varios factores de riesgo modificables y/o a los pacientes con un riesgo moderado o alto que requieren una supervisión del ejercicio.
Control del peso	IMC de 18,5-24,9 kg/m^2 Perímetro de la cintura: mujeres: <88 cm hombres: <102 cm	Calcular el IMC y medir el perímetro de la cintura como parte del estudio. Vigilar la respuesta del IMC y del perímetro de la cintura al tratamiento. Iniciar el control de peso y la actividad física según proceda. Si el perímetro de la cintura es ≥88 cm en las mujeres o ≥102 en los hombres, emprender las medidas generales y las estrategias para tratar el síndrome metabólico.
Control de la diabetes	HbA1c < 7%	Tratamiento hipoglucemiante adecuado hasta obtener una glucosa plasmática del ayuno casi normal. Tratamiento de los demás factores de riesgo (ejercicio físico, control del peso, presión arterial y control del colesterol).
Tratamiento farmacológico		
Antiagregantes/ anticoagulantes		Comenzar con ácido acetilsalicílico, 81 mg/día, si no hay contraindicaciones y mantener de forma indefinida. Para pacientes con IMEST que reciben una endoprótesis: • Si el paciente recibe una dosis de carga de clopidogrel, continuar con 75 mg/día durante al menos 1 año. • Si el paciente recibe una dosis de carga de prasugrel, continuar con 10 mg/día durante al menos 1 año. • Si el paciente recibe una dosis de carga de ticagrelor, continuar con 90 mg dos veces al día durante al menos 1 año. Controlar la warfarina hasta un INR de 2-2,5, cuando esté indicado, en los pacientes que han sufrido un IMEST y reciben biterapia antiagregante.
Antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona		IECA a todos los pacientes de manera indefinida; comenzar pronto si el paciente se encuentra estable y tiene un riesgo algo (infarto de la cara anterior, infarto de miocardio previo, categoría Killip ≥ II [ritmo de galope por tercer tono, crepitantes, signos radiológicos de insuficiencia cardíaca congestiva], FEVI < 40%). ARA para los pacientes con intolerancia a los IECA y signos clínicos o radiológicos de insuficiencia cardíaca congestiva o FEVI < 40%. Bloqueo de la aldosterona de los pacientes sin una disfunción renal importante[§] o hiperpotasemia[‖] que estén recibiendo ya dosis terapéuticas de un IECA, presente en una FEVI del 40% y sufran diabetes o insuficiencia cardíaca.
β-bloqueantes		Empezar en todos los casos y continuar de manera indefinida. Observar las contraindicaciones habituales.

*Colesterol distinto de HDL = colesterol total – HDL-C.
[†]Tratar hasta obtener un C distinto de HDL-C sustancialmente < 130 mg/dl.
[‡]No se administrarán suplementos dietéticos de ácido nicotínico como sucedáneo de la receta; los preparados publicitarios de ácido nicotínico solo se utilizarán si el médico los aprueba y supervisa.
[§]La creatinina debe ser ≤2,5 mg/dl en los hombres o ≤2 mg/dl en las mujeres.
[‖]El potasio debe ser <5 mEq/l.
ARA, antagonistas del receptor de angiotensina; *FEVI,* fracción de eyección del ventrículo izquierdo; *HbA1c,* hemoglobina A1c; *HDL-C,* colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad; *IECA,* inhibidor de la enzima conversora de angiotensina; *IMC,* índice de masa corporal; *IMEST,* infarto de miocardio con elevación del segmento *ST; INR,* índice internacional normalizado; *LDL-C,* colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad; *TG,* triglicéridos.
Modificado de Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(23):2432-2446; y Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: executive summary. *Circulation* 2011;124:2574-2609.

corporal aconsejado varía entre 18,5 y 24,9 kg/m^2. El adelgazamiento ha de formar parte del programa de rehabilitación cardíaca del IMEST y la idea es perder un 10% del peso corporal en un plazo de 6 meses, a razón de 0,5-1 kg/semana.

ABSTINENCIA DEL TABACO

El tabaco aumenta el tono vasomotor coronario, reduce los efectos antiisquémicos de los β-bloqueantes y duplica el riesgo de mortalidad después del IMEST.[305] La abstinencia del tabaco reduce las tasas de reinfarto y de muerte en el primer año, pero entre un tercio y la mitad de los enfermos recaen en los 6 a 12 meses siguientes.[306] Los parientes que vivan en la misma unidad familiar también deben dejar de fumar para ayudar al paciente y reducir el riesgo de tabaquismo pasivo. Los complementos farmacológicos más eficaces para tratar la dependencia de la nicotina son el tratamiento de restitución con nicotina (chicles y parches), el bupropión y otras modalidades que se combinan con el asesoramiento conductual.[307]

CONTROL DE LOS LÍPIDOS

La dieta pobre en grasas saturadas y colesterol (<7% del total de las calorías en forma de grasa saturada y <200 mg/día de colesterol) se iniciará tras la recuperación del IMEST. El paciente debe aumentar el consumo de ácidos grasos omega-3, frutas, vegetales, fibra soluble (viscosa) y cereales integrales. En el estudio Heart Protection Study[304] y Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE IT)-TIMI 22,[308] entre otros,[309] se señala que el objetivo del tratamiento estatínico en estos casos es reducir el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) hasta 70 mg/dl. Cerca del 25% de los enfermos que se recuperan del IMEST alcanzan los valores de colesterol total recomendados, pero con una fibra reducida de HDL. Los valores bajos de HDL constituyen un factor independiente de riesgo para la EAC.[310] Los enfermos con cifras de colesterol distinto de HDL inferiores a 130 mg/dl, que presentan valores de HDL menores de 40 mg/dl, precisan una revisión de las medidas generales (es decir, ejercicio y adelgazamiento) para incrementar las HDL. Aquellos que no respondan a estas medidas pueden empezar con fibratos o ácido nicotínico. Parece razonable añadir ácido nicotínico o fibratos a la dieta, cualquiera que sean las concentraciones de LDL y HDL, si los triglicéridos exceden de 500 mg/dl. En este caso, el objetivo es el colesterol distinto de HDL (<130 mg/dl), más que las LDL. La dieta y la farmacoterapia también ayudan en la tercera edad.[311] Los enfermos que inician el tratamiento hipolipemiante antes del alta hospitalaria tienen una probabilidad tres veces mayor de tomar la medicación a los 6 meses que los que la empiezan después del alta.[312]

CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Las medidas generales para los pacientes con una PA de 140/90 mmHg o más comprenden el adelgazamiento, si existe sobrepeso u obesidad, el consumo de una dieta rica en frutas y vegetales y pobre en grasas, en particular saturadas, y la disminución del sodio por debajo de 2,4 g/día. También se aconseja una dieta rica en potasio y calcio a aquellos con una función renal preservada. Después del IMEST el enfermo debe recibir tratamiento con β-bloqueantes, IECA (o antagonistas de los receptores de angiotensina si no se toleran los IECA) y, si fuera necesario, antagonistas de la aldosterona hasta alcanzar una PA inferior a 140/90 mmHg. Las cifras de PA de los pacientes con nefropatía crónica o diabetes han de ser inferiores a 130/80 mmHg.[302,313] La mayoría de los enfermos precisa dos o más medicamentos para lograr el objetivo y, cuando la PA excede el objetivo en más de 20/10 mmHg, suelen administrarse, desde el principio, dos fármacos. Las tiacidas o los antagonistas del calcio de acción prolongada se pueden utilizar cuando no se toleran los demás fármacos o no resultan suficientes para lograr la PA recomendada. No se deben administrar antagonistas del calcio de acción corta.

CONTROL DE LA DIABETES

El control riguroso de la glucemia (hemoglobina A1c < 7%) de los pacientes diabéticos durante y después del IMEST reduce, como se ha comprobado, las tasas de mortalidad a corto plazo y al cabo de 1 año.[314] Las pioglitazonas se pueden emplear en monoterapia o asociadas a otros hipoglucemiantes orales, insulina y dieta para controlar la diabetes. Las pioglitazonas también se han asociado con retención de líquidos y un aumento de la precarga VI,[315] refractaria a los diuréticos, por lo que no están indicadas en los pacientes que se recuperan del IMEST y presentan una insuficiencia cardíaca de clase III o IV de NYHA.[316]

Medicación

ANTIAGREGANTES

En el Antiplatelet Trialists Collaboration se señaló que el riesgo de reinfarto, accidente cerebrovascular o mortalidad vascular de los pacientes que reciben tratamiento antiagregante prolongado disminuye en un 25% (36 episodios menos por cada 1.000 enfermos tratados).[57] No existe ningún antiagregante que ofrezca resultados mejores que el ácido acetilsalicílico; la dosis de 81 mg de ácido acetilsalicílico al día se mantendrá de forma indefinida. El efecto saludable del ácido acetilsalicílico disminuye cuando se administra ibuprofeno o cualquier otro AINE de forma concomitante, por lo que no se recomienda esta estrategia.[317,318] El clopidogrel representa la mejor alternativa al ácido acetilsalicílico entre los enfermos con una alergia verdadera a este último.[319] La biterapia antiagregante se debe continuar, en principio, durante 1 año entre los pacientes que no reciban tratamiento con intervención coronaria percutánea, y durante al menos 1 año más entre los que se sometan a esta última.[30,60,61]

β-BLOQUEANTES

La utilidad del tratamiento β-bloqueante en los pacientes sin ninguna contraindicación se ha establecido tradicionalmente en todos los grupos de edad, tanto sometidos a tratamiento de reperfusión como no. El mayor beneficio sobre la mortalidad se da entre los pacientes con alteración de la función VI, arritmias ventriculares y obstrucción de las arterias causantes del infarto. Las ventajas se reducen en los enfermos de bajo riesgo pero, aun así, los β-bloqueantes minimizan la probabilidad de síntomas de isquemia recidivante y controlan la frecuencia cardíaca y la PA durante el esfuerzo. Si el enfermo sufre una insuficiencia VI moderada o grave, se administran β-bloqueantes con un ajuste gradual.[320] Aun cuando existan contraindicaciones relativas (asma leve sin actividad en ese momento, diabetes insulinodependiente, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad vascular periférica, intervalo PR > 0,24 s, insuficiencia moderada del ventrículo izquierdo), las ventajas del tratamiento con β-bloqueantes, reflejadas en la disminución de la tasa de mortalidad y de reinfarto, pueden compensar los riesgos. Los datos de los grandes estudios indican que este tratamiento debe mantenerse por lo menos de 2 a 3 años y posiblemente requiera su administración indefinida.

ESTATINAS

El tratamiento estatínico reduce el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte en todos los subgrupos.[308,321-333] Se han observado beneficios con cualquiera de las cifras de LDL, pero en particular cuando sobrepasan los 125 mg/dl. Hay que recomendar el inicio del tratamiento estatínico, cualquiera que sea la cifra de LDL. El objetivo es un valor de LDL de 70 mg/dl o menos.[308]

INHIBICIÓN DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Los IECA inhiben la remodelación y dilatación ventriculares que siguen al IMEST y deben prescribirse, en el momento del alta, a todos los pacientes sin contraindicaciones para reducir el riesgo de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva y muerte.[324-327] Pese a que el máximo beneficio parece ocurrir cuando la fracción de eyección es inferior al 40% y existe un infarto de la cara anterior, en otros estudios se han obtenido beneficios en pacientes con una disfunción conocida del ventrículo izquierdo o sin insuficiencia cardíaca congestiva.[328,329]

Los bloqueadores de los antagonistas de los receptores de angiotensina se prescribirán a los enfermos con IMEST que no toleren los IECA o que presenten signos clínicos o radiológicos de la insuficiencia cardíaca y una FEVI menor del 40%. El valsartán puede iniciarse en dosis de 20 mg/día y ajustarse hasta un máximo de 160 mg, dos veces al día.[330] El candesartán puede empezarse a razón de 4 a 8 mg/día y ajustarse hasta 32 mg al día.[331]

Los inhibidores de aldosterona (espironolactona, en dosis de 50 mg, o eplerenona, en dosis de 50 mg) se añadirán a los IECA o a ARA si el paciente presenta una FEVI del 40% o menos más insuficiencia cardíaca congestiva o diabetes, siempre que la creatinina sérica resulte de 2,5 mg/dl o menos en los hombres o de 2 mg/dl o menos en las mujeres, y el potasio sérico alcance 5 mEq/l o menos.[162,163]

WARFARINA

Las indicaciones para la anticoagulación prolongada después del IMEST resultan controvertidas y cambian sin cesar. Los marcadores de la producción de trombina permanecen elevados después del IMEST y siguen ocurriendo nuevos episodios de isquemia a pesar del ácido acetilsalicílico y el clopidogrel. En el estudio Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion in Coronary Thrombolysis (APRICOT),[332] el uso de warfarina con una intensidad media (INR: 2 a 3) más ácido acetilsalicílico redujo la tasa de reobstrucción de la arteria responsable del infarto tras el tratamiento fibrinolítico y causó un descenso significativo de la variable combinada de mortalidad, infarto de miocardio y revascularización, en comparación con la administración aislada de ácido acetilsalicílico. En el estudio Warfarin, Aspirin, or Both After Myocardial Infarction (WARIS) II[333] se comparó la warfarina sola con una intensidad alta (INR: 2,8 a 4,2) frente a la warfarina con una intensidad media (INR: 2 a 2,5) más 81 mg de ácido acetilsalicílico y frente al ácido acetilsalicílico (160 mg) solo. Los infartos de miocardio no mortales y los accidentes cerebrovasculares tromboembólicos no mortales experimentaron una reducción significativa con la warfarina, pero el número de pacientes que interrumpieron el tratamiento por sangrado fue significativamente mayor. No se ha investigado suficientemente a los enfermos de más de 75 años.

La warfarina debe administrarse a los pacientes con IMEST y una FA persistente paroxística. Hay que prescribirla durante al menos 3 meses cuando se detecta un trombo en el ventrículo izquierdo, y puede ayudar si existen anomalías regionales extensas de la motilidad parietal. Cuando se necesita la combinación de warfarina y biterapia antiagregante, el clopidogrel se suspenderá cuanto antes[334,335] y el INR se mantendrá lo más próximo posible a 2-2,5.

TRATAMIENTO DE SUSTITUCIÓN HORMONAL

Las mujeres posmenopáusicas no deben recibir tratamiento combinado con estrógenos y gestágenos para la prevención secundaria.[336,337] Se recomienda suspender el tratamiento hormonal de las mujeres con IMEST.[338] Las mujeres que lleven entre 1 y 2 años de tratamiento hormonal y deseen continuarlo deberán sopesar los riesgos y los beneficios, sabiendo que el riesgo de episodios cardiovasculares es mayor. No se debe mantener el tratamiento hormonal mientras las pacientes sigan en reposo en la cama hospitalaria, dado el mayor riesgo de episodios de tromboembolia venosa.

Estado funcional

ACTIVIDAD FÍSICA

Hay que recomendar los paseos inmediatamente después del alta. Si el paciente se encuentra estable sin complicaciones, podrá reanudar la actividad sexual con la pareja habitual en un plazo de 1 semana a 10 días. Se puede empezar a conducir 1 semana después del alta si se considera que el paciente cumplirá las leyes estatales. Los vuelos durante las primeras 2 semanas del IMEST solo deben emprenderse si no existe angina ni disnea en reposo. Basándose en la evaluación del riesgo, a ser posible con una prueba de esfuerzo, se recomendará un ejercicio mínimo de 30 min, si es posible diario pero como mínimo cinco veces por semana (caminar, correr, montar en bicicleta u otra actividad aeróbica), a todo enfermo convaleciente de un IMEST. Los 30 min se pueden desdoblar en dos o tres sesiones diarias, que se complementarán con una intensificación de las medidas generales (p. ej., pausas para pasear durante el trabajo, jardinería, labores domésticas). Los enfermos también precisan instrucciones concretas sobre las actividades más intensas (p. ej., levantamiento de objetos pesados, subir escaleras, jardinería, labores domésticas) que resultan permisibles o que deben evitarse. Además de los ejercicios aeróbicos, se aconsejan ejercicios leves o moderados de resistencia que se pueden iniciar entre 2 y 4 semanas después de haber empezado el entrenamiento aeróbico.[302,339]

REHABILITACIÓN CARDÍACA

Los servicios extensos de rehabilitación cardíaca abarcan programas de larga duración basados en la evaluación médica, la prescripción de ejercicios, la modificación de los factores de riesgo cardíacos, la educación y el asesoramiento.[340] Estos programas están diseñados para limitar los efectos fisiológicos y psicológicos de la enfermedad cardíaca, reducir el riesgo de muerte súbita o reinfarto, controlar los síntomas cardíacos, estabilizar o revertir el proceso ateroesclerótico y potenciar el estado psicosocial o vocacional de algunos enfermos. El reclutamiento para un programa de rehabilitación cardíaca después del alta mejora, en ocasiones, la educación del paciente y el cumplimiento del régimen terapéutico y ayuda a incrementar un programa regular de ejercicio. El programa de rehabilitación cardíaca se recomienda a todos los pacientes, en particular a aquellos con varios factores de riesgo modificables y a los pacientes con un riesgo moderado o alto que necesitan una supervisión del ejercicio.

REPERCUSIÓN PSICOSOCIAL

Del 15 al 20% de los enfermos sufren una depresión mayor, y hasta un 50%, una depresión menor.[341] Es más probable que estos enfermos reingresen en el primer año y tengan una supervivencia menor. Asimismo, es menos probable que terminen la rehabilitación cardíaca, cumplan las medidas generales y la medicación, retornen al trabajo o reanuden una vida con calidad normal. Por eso, hay que examinar el estado psicosocial del paciente e interrogarle por los síntomas de depresión, ansiedad o trastornos del sueño, así como por el entorno social. El tratamiento de la depresión mediante una terapia cognitivo-conductual combinada y la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina mejoran la evolución de los síntomas depresivos y de la función social.[342]

VISITA DE REVISIÓN

La relación médico-paciente, basada en la atención y el apoyo, es vital para el bienestar de los supervivientes y de los familiares. Es habitual atender a los pacientes entre 3 y 6 semanas después del alta hospitalaria para examinar la progresión. Hay que abordar algunas cuestiones: 1) se examinará la presencia o ausencia de síntomas vasculares y la clase funcional del paciente; 2) se verificará y revisará la lista de los medicamentos actuales, se ajustarán las dosis de los β-bloqueantes, IECA y estatinas, si procede; 3) se terminará el estudio de evaluación de riesgos y se revisará; hay que comprobar la función VI de los pacientes cuya fracción de eyección poco después del IMEST variaba entre el 30 y el 40% o menos a fin de plantear la posible colocación de un DCI; 4) el médico revisará las medidas de prevención secundaria con el paciente y los familiares; 5) se examinará el estado psicosocial del paciente, incluido un interrogatorio de los síntomas de depresión, ansiedad, trastornos del sueño y entorno social; se emprenderá terapia cognitiva-conductual y se prescribirán antidepresivos, cuando esté indicado; 6) se comentará la reanudación de la actividad física, el retorno laboral, la reanudación de la actividad sexual y los viajes; 7) se preguntará al paciente y a la familia si están interesados en el entrenamiento de la RCP y del DEA; 8) el médico revisará con el paciente el riesgo de reinfarto, de síntomas de angina y de IMEST, y la necesidad de llamar al 911 si los síntomas no mejoran o empeoran a los 5 min de colocarse un comprimido de nitroglicerina bajo la lengua, y 9) se recomendarán los programas de rehabilitación cardíaca, si existen y son idóneos.

RETORNO AL TRABAJO Y DISCAPACIDAD

Las tasas de retorno laboral y de discapacidad dependen de varios factores. Además del estado funcional cardíaco del paciente, otros factores como la edad, los síntomas de depresión, la seguridad laboral, la satisfacción con el trabajo, la estabilidad económica y las políticas de la empresa influyen en la capacidad para regresar al trabajo y en la decisión de retornar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Executive summary: heart disease and stroke statistics. 2010 update. *Circulation*;121: 948-954, 2010.
2. Fang J, Alderman MH, Keenan NL, et al: Acute myocardial infarction hospitalization in the United States, 1979 to 2005. *Am J Med*;123:259-266, 2010.
3. Chen J, et al. Recent declines in hospitalizations for acute myocardial infarction for Medicare fee-for-service beneficiaries. *Circulation* 2010;121:1322-1328.

4. Roger V, et al. Trends in incidence, severity, and outcome of hospitalized myocardial infarction. *Circulation*;121:863-869, 2010.
5. Myerson M, et al. Declining severity of myocardial infarction 1987 to 2002. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*;119:503-514, 2009.
6. Jenberg J, Johanson P, Held C, et al: Association between adoption of evidence based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*;305: 1677-1684, 2011.
7. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al: AHA Guideline for primary prevention of cardiovascular diseases and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002;106:388-391.
8. Schroeder SA. What to do with a patient who smokes. *JAMA* 2005;294:482-487.
9. Executive summary of the third report of the National Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: for the National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
11. Wilson PW, D'Angostino RB, Levy D, et al: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847.
12. Becker L, Larsen MP, Eisenberg MS. Incidence of cardiac arrest during self-transport for chest pain. *Ann Emerg Med* 1996;28:612-616.
13. Brown AL, Mann NC, Daya M, et al: Demographic, belief, and situational factors influencing the decision to utilize emergency medical services among chest pain patients. Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) study. *Circulation* 2000;102:173-178.
14. Canto JG, Zalenski RJ, Ornato JP, et al: Use of emergency medical services in acute myocardial infarction and subsequent quality of care: observations from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Circulation* 2002;106:3018-3023.
15. Hutchings CB, Mann NC, et al: Patients with chest pain calling 911 or self-transporting to reach definitive care: which mode is quicker? *Am Heart J* 2004;147:35-41.
16. Roe MT, Messenger JC, et al: Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:254-263.
17. Faxon D, Lenfant C. Timing is everything: motivating patients to call 911 at onset of acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:1210-1211.
18. Goff DC, Feldman HA, McGovern PG, et al: for the Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) study group: Prehospital delay in patients hospitalized with heart attack symptoms in the United States: the REACT trial. *Am Heart J* 1999;138:1046-1057.
19. Goldberg RJ, Steg PG, Sadiq I, et al: Extent of, and factors associated with, delay to hospital presentation in patients with acute coronary disease (the GRACE registry). *Am J Cardiol* 2002;89:791-796.
20. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, et al: Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA* 2000;283: 3223-3229.
21. Rathore SS, Weinfurt KP, Gersh BJ, et al: Treatment of patients with myocardial infarction who present with a paced rhythm. *Ann Intern Med* 2001;134:644-651.
22. Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M, et al. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2004;351:637-646.
23. Weisfeldt ML, Sitlani CM, Ornato JP, et al: Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system: evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1713-1720.
24. Perberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al: Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiac Care. *Circulation* 2010;122:S768-S786.
25. Field JM, Hazinski MF, Sayre MR, et al: Part 1: executive summary: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiac Care. *Circulation* 2010;122:S640-S656.
26. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al: Treatment of comatose survivors of out of hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-563.
27. HACA Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-556.
28. Jacobs AK, Antman EM, Faxon DP, et al. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: executive summary. *Circulation* 2007;116:217-230.
29. Krumholz HM, Bradley EH, Nallamothu BK, et al. A campaign to improve the timeliness of primary percutaneous coronary intervention: Door-to-Balloon: An Alliance for Quality. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv* 2008;1:97-103.
30. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al: 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2205-2241.
31. Dieker H, et al. Pre-hospital triage for primary angioplasty: direct referral to the intervention center versus interhospital transport. *J Am Coll Cardiol* 2010;3:705-711.
32. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overviews of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-322.
33. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, et al: Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348:771-775.
34. Danchin N, Blanchard D, Steg PG, et al: Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation* 2004;110:1909-1915.
35. Sorensen JT, Terkelsen CJ, Norgaard BL, et al: Urban and rural implementation of pre-hospital diagnosis and direct referral for primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011;32:430-436.
36. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al: A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-742.
37. Dalby M, Brouzamondo A, Lechat P, et al: Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003;108:1809-1814.
38. Wijeysundera HC, Vijayaghavan R, Nallamothu BK, et al: Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:422-430.
39. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, et al: Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31:2156-2169.
40. National Heart Attack Alert Program Coordinating Committee, 60 Minutes to Treatment Working Group. Emergency department: rapid identification and treatment of patients with acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1994;23:311-329.
41. Cannon: CP. Time to treatment: a crucial factor in thrombolysis and primary angioplasty. *J Thromb Thrombolysis* 1996;3:249-255.
42. Brodie BR, et al: When is door-to-balloon time critical? *J Am Coll Cardiol* 2010;56:407-413.
43. Mauri F, Gasparini M, Barbonaglia L, et al: Prognostic significance of the extent of myocardial injury in acute myocardial infarction treated by streptokinase (the GISSI trial). *Am J Cardiol* 1989;63:1291-1295.
44. Kumar S, et al: Prognostic impact of Q waves on presentation and ST resolution in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009;104:780-785.
45. Wagner GS, et al: AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part VI: acute ischemia/infarction. A scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1003-1011.
46. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, et al: Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) investigators. *N Engl J Med* 1996;334:481-487.
47. de Winter RJ, Verouden NJ, Wellens HJ, et al: A new ECG sign of paroxysmal LAD occlusion. *N Engl J Med* 2008;359:2071.
48. Jong GP, Ma T, Chou P, et al: Reciprocal changes in 12-lead electrocardiography can predict left main coronary artery lesion in patients with acute myocardial infarction. *Int Heart J* 2006;47: 13-20.
49. Wang K, Asinger RW, Marriott HJL: ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:2128-2135.
50. Fillmore SJ, Shapiro M, Killip T: Arterial oxygen tension in acute myocardial infarction: serial analysis of clinical state and blood gas changes. *Am Heart J* 1970;79:620-629.
51. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) collaborative group: ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345: 669-685.
52. Come PC, Pitt B: Nitroglycerin-induced severe hypotension and bradycardia in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1976;54:624-628.
53. Cheitlin MD, Hutter AM, Brindis RG, et al: ACC/AHA expert consensus document on the use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/ American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:273-282.
54. Gislason GH, et al: Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113:2906-2913.
55. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) collaborative group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-360.
56. Roux S, Christeller S, Ludin E: Effects of aspirin on coronary reocculsion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:671-677.
57. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
58. Mehta SR, et al: Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-942.
59. CAPRIE steering committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
60. Chen ZM, Pan JC, Chen YP, et al: Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-1621.
61. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al: Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352: 1179-1189.
62. Dangas G, et al. Role of clopidogrel loading dose in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: results from the HORIZONS-AMI trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1438.
63. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al: for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108: 1682-1687.
64. Wiviott SD, et al: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
65. Montalescot G, et al: Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38). *Lancet* 2009;373:723-731.
66. Wallentin L, et al, for the PLATO Investigators: Tricagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
67. Topol EJ, for the GUSTO V investigators: Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;357:1905-1914.
68. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 investigators: Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomized trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358: 605-613.

69. Gurm H, et al: A comparison of abciximab and small molecule glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of contemporary randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Intervent* 2009;2:230-236.
70. De Luca G, et al: Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1668-1173.
71. Ellis SG, et al: Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205-2217.
72. Stone GW, et al: Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218-2230.
73. Mehilli J, et al: Abciximab in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation* 2009;119:1933-1940.
74. Valgimigli M, et al: Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infaction: the MULTISTRATEGY randomized trial. *JAMA* 2008;299:1788-1799.
75. Van't Hof AW, et al: Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (ON-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2009;372:537-546.
76. Deibele AJ III, et al: Intracoronary eptifibatide bolus administration during percutaneous coronary stenting for acute coronary syndromes with evaluation of platelet glycoprotein IIb,IIIa receptor occupancy and platelet function: the ICE trial. *Circulation* 2010;121:784-791.
77. Gu YL, et al: Intracoronary versus intravenous abciximab in ST-segment elevation myocardial infarction: rationale and design of the CICERO trial in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention with thrombus aspiration. *Trials* 2009;10:90.
78. Collins R, Peto R, Baigent C, et al: Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:847-860.
79. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al: Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxabarin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regiment (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:135-142.
80. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al: for the ExTRACT-TIMI 25 investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevated myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1477-1488.
81. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al: Enoxaparin versus unfractionated heparin as antithrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis in Myocardial Infarction study 25 (ExTRACT-TIMI 25). *Am Heart J* 2005;149:217-226.
82. Sabatine MS, Morrow DA, Montalescot G, et al: Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 trial. *Circulation* 2005;112:3846-3854.
83. Ferguson JJ, et al: Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non ST segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45-54.
84. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, et al: Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 2011;378:693-703.
85. Montalescot G, Ellis SG, de Belder MA, et al: Enoxaparin in primary and facilitated percutaneous coronary intervention. A formal prospective nonrandomized substudy of the FINESSE trial. *JACC Interv* 2010;3:203-212.
86. Goodman SG, et al: Acute ST-segment elevation myocardial infarction: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:708S.
87. Yusuf S, et al: Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519-1530.
88. The MIAMI trial research group: Metoprolol in acute myocardial infarction: patient population. *Am J Cardiol* 1985;56:10G-14G.
89. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group: Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986;2:57-66.
90. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al: Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B study. *Circulation* 1991;83:422-437.
91. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, et al: Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:634-640.
92. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al: Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622-1632.
93. De Luca G, Suryapranata J, Ottervanger JP, et al: Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004;109:1223-1225.
94. Ito H, Okamura A, Iwakura K, et al: Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:1993-1999.
95. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, et al: Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000;283:2686-2692.
96. Zeymer U, Tebbe U, Essen R, et al: for the ALKK-Study group. Influence of time to treatment on early infarct-related artery patency after different thrombolytic regimens. *Am Heart J* 1999;137:34-48.
97. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al: for the Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction Study Group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360: 825-829.
98. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al: Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94-104.
99. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al: Impact of time to treatment on mortality after inhospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108:2851-2856.
100. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al, for the GUSTO-I investigators: Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from an international trial of 41,021 patients. *Circulation* 1995;91:1659-1668.
101. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al: TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous tPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;102:2031-2037.
102. Pieper KS, et al: Validity of a risk-prediction tool for hospital mortality: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Am Heart J* 2009;157:1097-1105.
103. Stone GW, Grines CL, Browne KF, et al: Influence of acute myocardial infarction location on in-hospital and late outcome after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty versus tissue plasminogen activator therapy. *Am J Cardiol* 1996;78:19-25.
104. Van't Hof AW, Henriques J, Ottervanger J-P, et al: No mortality benefit of primary angioplasty over thrombolytic therapy in patients with nonanterior myocardial infarction at long-term follow-up: results of the Zwolle trial [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:369A.
105. Wu AH, Parsons L, Every NR, et al, for the Second National Registry of Myocardial Infarction: Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1389-1394.
106. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al, for the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) investigators: Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;341:625-634.
107. Kent DM, Schmid CH, Lau J, et al: Is primary angioplasty for some as good as primary angioplasty for all? *J Gen Intern Med* 2002;17:887-894.
108. Magid DJ, Calonge BN, Rumsfeld JS, for the National Registry of Myocardial Infarction 2 and 3 investigators. et al. Relation between hospital primary angioplasty volume and mortality for patients with acute MI treated with primary angioplasty vs. thrombolytic therapy. *JAMA* 2000;284:3131-3138.
109. Keeley EC, Boura JA, Grines CL: Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
110. Henriques JP, Haasdijk AP, Zijlstra F, for the Zwolle Myocardial Infarction Study Group: Outcome of primary angioplasty for acute myocardial infarction during routine duty hours versus during off-hours. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2138-2142.
111. Canto JG, Every NR, Magid DJ, et al, for the National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators: The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;342:1573-1580.
112. Ross JS, et al: Hospital volume and 30-day mortality for three common medical conditions. *N Engl J Med* 2010;362:1110-1118.
113. Nallamothu BK, Antman EM, Bates ER. Primary percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: does the choice of fibrinolytic agent impact on the importance of time-to-treatment? *Am J Cardiol* 2004;94:772-774.
114. Andersen HR, Nielsen TT, Vesterlund T, et al. Danish multicenter randomized study on fibrinolytic therapy versus acute coronary angioplasty in acute myocardial infarction: rationale and design of the DANish trial in Acute Myocardial Infarction-2 (DANAMI-2). *Am Heart J* 2003;146:234-241.
115. Time-to-reperfusion in patients undergoing interhospital transfer for primary percutaneous coronary intervention in the U.S.: an analysis of 2005 and 2006 data from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2442-2443.
116. Simoons ML, Maggioni AP, Knatterud G, et al: Individual risk assessment for intracranial haemorrhage during thrombolytic therapy. *Lancet* 1993;342:1523-1528.
117. Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, et al: Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Stroke* 2000;31:1802-1811.
118. The InTIME-II investigators: Intravenous NPA for the Treatment of Infarcting Myocardium Early: InTIME-II, a double-blind comparison of single-bolus lanoteplase vs. accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:2005-2013.
119. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:397-402.
120. Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, et al: Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet* 1988;2:525-530.
121. AIMS trial study group:. Long-term effects of intravenous anistreplase in acute myocardial infarction: final report of the AIMS study. *Lancet* 1990;335:427-431.
122. Bates ER: Revisiting reperfusion therapy in inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:334-342.
123. White HD: Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000;356:2028-2030.
124. Mahaffey KW, Granger CB, Sloan MA, et al: Neurosurgical evacuation of intracranial hemorrhage after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: experience from the GUSTO-I trial. Global Utilization of Streptokinase and tissue-plasminogen activator (tPA) for Occluded Coronary Arteries. *Am Heart J* 1999;138:493-499.
125. The GUSTO investigators: An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-682.
126. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;337:1118-1123.
127. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators: Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;354:716-722.
128. Bashore TM, et al: ACC/SCAI clinical expert consensus document on cardiac catheterization laboratory standards: a report of the ACC Task Force on Clinical Expert Consensus Documents endorsed by the AHA and the Diagnostic and Interventional Catheterization Committee of the Council on Clinical Cardiology of the AHA. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2170-2214.
129. Rogers WJ, Dean LS, Moore PB, for the Alabama Registry of Myocardial Ischemia Investigators. et al. Comparison of primary angioplasty versus thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994;74:111-118.
130. Every NR, Parsons LS, Hlatky M, et al. for the Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators: A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996;335:1253-1260.
131. Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ, et al: Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue type plasminogen

activator) in patients with acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1240-1245.
132. Wilson SH, Bell MR, Rihal CS, et al: Infarct artery reocclusion after primary angioplasty, stent placement, and thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001;141:704-710.
133. Zhu MM, Feit A, Chadow H, et al: Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2001;88:297-301.
134. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, et al: Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:253-262.
135. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al: One-year clinical results with the slow-rease, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004;109:1942-1947.
136. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, et al: Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360:1946-1959.
137. Pan XH, Chen YX, Xiang MX, et al: A meta-analysis of randomized trials on clinical outcomes of paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *J Zhejiang Univ Sci B* 2010;11:754-761.
138. Hao PP, Chen YG, Wang XL, et al: Efficacy and safety of drug-eluting stents in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Tex Heart Inst J* 2010;37:516-524.
139. Suh HS, Song HJ, Choi JE, et al: Drug-eluting stents versus bare metal stents in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2011;27:11-23.
140. Svilaas T, et al: Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:1283-1297.
141. Vlaar PJ, et al: Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction Study (TAPAS): a 1 year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1915-1920.
142. Bavry AA, et al: Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2989-3001.
143. Burzotta F, et al: Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J* 2009;30:2193-2203.
144. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, et al: Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353:2758-2768.
145. ASSENT-4 PCI Investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomized trial. *Lancet* 2006;367:569-578.
146. Ellis SG, Armstrong P, et al: Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. *Am Heart J* 2004;147:E16.
147. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, et al: Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:1045-1053.
148. Di Mario C, Dudek D, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab Reteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-AMI): an open, prospective random mixed multicentre trial. *Lancet* 2008;371:559-568.
149. Cantor WJ, Figtchett D, et al: Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360:2705-2718.
150. Bohmer E, Hoffman P, et al: Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances. Results of the NORDISTEMI (Norwegian Study on District Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2009;55:102-110.
151. Wijeysundera HC, You JJ, et al: An early invasive strategy versus ischemia-guided management after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of contemporary randomized controlled trials. *Am Heart J* 2008;156(3):564-572.
152. Hochman JS, et al: Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395-2407.
153. Grzybowski M, Clements E, Parsons L, et al. Mortality benefit of immediate revascularization of acute ST-segment elevation myocardial infarction in patients with contraindications to thrombolytic therapy: a propensity analysis. *JAMA* 2003;290:1891-1898.
154. Wharton TP, McNamera NS, Fedele FA, et al: Primary angioplasty for the treatment of acute myocardial infarction: experience at two community hospitals without cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1257-1265.
155. Aversano T, Aversano LT, Passamani E, et al, for the Atlantic Cardiovascular Patient Outcomes Research Team (C-PORT): Thrombolytic therapy vs. primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1943-1951.
156. Chae CU, Hennekens CH: Beta blockers. In Hennekens CH (ed): *Clinical Trials in Cardiovascular Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease*, Philadelphia, 1999, WB Saunders, pp 79-94.
157. Latini R, Maggioni AP, Flather M, et al: ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction: summary evidence from clinical trials. *Circulation* 1995;92:3127-3132.
158. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group: Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;97:2202-2212.
159. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al, for the ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group: Long-term ACE inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575-1581.
160. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al, for the CHARMinvestigators and committees: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-776.
161. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al: Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-1906.
162. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
163. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al, for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival study investigators: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
164. Moghissi ES, Korythkowski MT, DiNardo M, et al: American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32:1119-1131.
165. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-1297.
166. Weiner RS, Weiner DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:933-944.
167. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al: Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Anesthesiology* 2008;109:14-24.
168. Marfella R, Di Filippo C, Portoghese M, et al: Tight glycemic control reduces heart inflammation and remodeling during acute myocardial infarction in hyperglycemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1425-1436.
169. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction: Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction: the Danish Verapamil Infarction Trial II (DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990;66:779-785.
170. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG, et al: Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomized placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet* 2000;355:1751-1756.
171. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV: Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92:1326-1331.
172. Menon V, Slater JN, White HD, et al: Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. *Am J Med* 2000;108:374-380.
173. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al, for the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) investigators: One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001;285:190-192.
174. Killip T, Kimball JT: Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two-year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457-464.
175. Bates ER, Topol EJ: Limitations of reperfusion therapy for acute myocardial infarction complicated by congestive heart failure and cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1077-1084.
176. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study investigators: Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 2001;357:1385-1390.
177. Dargie HJ: Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-1390.
178. Hochman JS, Jaber W, Bates ER, et al: Angioplasty versus thrombolytics for patients presenting with congestive heart failure: GUSTO IIb substudy findings. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:854-856.
179. Urban P, Stauffer JC, Bleed D, et al: A randomized evaluation of early revascularization to treat shock complicating acute myocardial infarction. The (Swiss) Multicenter Trial of Angioplasty for Shock-(S)MASH. *Eur Heart J* 1999;20:1030-1038.
180. Dzavik V, Sleeper LA, Cocke TP, et al, for the SHOCK investigators: Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *Eur Heart L* 2003;24:828-837.
181. Dauerman HL, Goldberg RJ, Malinski M, et al: Outcomes and early revascularization for patients greater than or equal to 65 years of age with cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 2001;87:844-848.
182. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, et al: Comparison of impact of emergency percutaneous revascularization on outcome of patients >75 to those <75 years of age with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 2003;91:1458-1460.
183. Ohman EM, Nannas J, Stomel RJ, et al: Thrombolysis and counterpulsation to improve survival in myocardial infarction complicated by hypotension and suspected cardiogenic shock or heart failure: results of the TACTICS trial. *J Thromb Thrombolysis* 2005;19:33-39.
184. Berger PB, Ryan TJ. Inferior myocardial infarction: high-risk subgroups. *Circulation* 1990;81:401-411.
185. Zehender M, Kasper W, Kauder E, et al: High right ventricular infarction as an independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:981-988.
186. Jacobs AK, Leopold JA, Bates E, et al: Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction: a report from the SHOCK registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1273-1279.
187. Andersen HR, Falk E, Nielsen D: Right ventricular infarction: frequency, size, and topography in coronary heart disease: a prospective study comprising 107 consecutive autopsies from a coronary care unit. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:1223-1232.
188. Lee FA: Hemodynamics of the right ventricle in normal and disease states. *Cardiol Clin* 1992;10:59-67.
189. Cross CE: Right ventricular pressure and coronary flow. *Am J Physiol* 1962;202:12-16.
190. Goldstein JA, Vlahakes GJ, Verrier ED, et al: The role of right ventricular systolic dysfunction and elevated intrapericardial pressure in the genesis of low output in experimental right ventricular infarction. *Circulation* 1982;65:513-522.
191. Ferguson JJ, Diver DJ, Boldt M, et al: Significance of nitroglycerin-induced hypotension with inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989;64:311-314.
192. Goldstein JA, Tweddell JS, Barzilai B, et al: Importance of left ventricular function and systolic ventricular interaction to right ventricular performance during acute right heart ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1992:19704-19711.
193. Goldstein JA, Barzilai B, Rosamond TL, et al: Determinants of hemodynamic compromise with severe right ventricular infarction. *Circulation* 1990;82:359-368.
194. Dell'Italia LJ, Starling MR, O'Rourke RA. Physical examination for exclusion of hemodynamically important right ventricular infarction. *Ann Intern Med* 1983;99:608-611.
195. Dell'Italia LJ, Starling MR, Crawford MH, et al: Right ventricular infarction: identification by hemodynamic measurements before and after volume loading and correlation with noninvasive techniques. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:931-939.

196. Robalino BD, Whitlow PL, Underwood DA, et al: Electrocardiographic manifestations of right ventricular infarction. *Am Heart J* 1989;118:138-144.
197. Braat SH, Brugada P, de Zwaan C, et al: Value of electrocardiogram in diagnosing right ventricular involvement in patients with an acute inferior wall myocardial infarction. *Br Heart J* 1983;49:368-372.
198. Manno BV, Bemis CE, Carver J, et al: Right ventricular infarction complicated by right to left shunt. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:554-557.
199. Dell'Italia LJ, Starling MR, Blumhardt R, et al: Comparative effects of volume loading, dobutamine, and nitroprusside in patients with predominant right ventricular infarction. *Circulation* 1985;72:1327-1335.
200. Braat SH, de Zwaan C, Brugada P, et al: Right ventricular involvement with acute inferior wall myocardial infarction identifies high risk of developing atrioventricular nodal conduction disturbances. *Am Heart J* 1984;107:1183-1187.
201. Love JC, Haffajee CI, Gore JM, et al: Reversibility of hypotension and shock by atrial or atrioventricular sequential pacing in patients with right ventricular infarction. *Am Heart J* 1984:108-5-13.
202. Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC, et al, for the Survival and Ventricular Enlargement Investigators: Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:827-833.
203. Byrne JG, Aranki SF, Cohn LH: Repair versus replacement of mitral valve for treating severe ischemic mitral regurgitation. *Coron Artery Dis* 2000;11:31-33.
204. Tepe NA, Edmunds LH: Operation for acute postinfarction mitral insufficiency and cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:525-530.
205. Thompson CR, Buller CE, Sleeper LA, et al: Cardiogenic shock due to acute severe mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK trial registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries cardiogenic shocK? *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1104-1109.
206. Crenshaw BS, Granger CB, Birnbaum Y, et al, for the GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries) trial investigators: Risk factors, angiographic patterns, and outcomes in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction. *Circulation* 2000:27-32.
207. Menon V, Webb JG, Hillis LD, et al: Outcome and profile of ventricular septal rupture with cardiogenic shock after myocardial infarction: A report from the SHOCK trial registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shocK? *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1110-1116.
208. Thiele J, Kaulfersch C, Daehnert I, et al: Immediate primary transcatheter closure of postinfarction ventricular septal defects. *Eur Heart J* 2009;30:81-88.
209. Becker RC, Gore JM, Lambrew C, et al: A composite view of cardiac rupture in the United States National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1321-1326.
210. Honan MB, Harrell FE, Reime KA, et al: Cardiac rupture, mortality and timing of thrombolytic therapy: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:359-367.
211. McMullan MH, Maples MD, Kilgor TL, et al: Surgical experience with left ventricular free wall rupture. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1894-1898.
212. Slater J, Brown RJ, Antonelli TA, et al: Cardiogenic shock due to cardiac free-wall rupture or tamponade after acute myocardial infarction: a report from the SHOCK trial registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shocK? *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1117-1122.
213. Ohara K: Current surgical strategy for post-infarction left ventricular aneurysm: from linear aneurysmectomy to Dor's operation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2000;6:289-294.
214. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1004-1009.
215. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, et al: A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1584-1588.
216. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, et al: Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J* 2009;30:2102-2108.
217. Lopez-Sendon J, et al: Factors related to heart rupture in acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2010;31:1449-1456.
218. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al: ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1703-1719.
219. Pedersen OD, Bagger J, Kober L, et al, for the TRAndolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study group: The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20:748-754.
220. Pizzetti F, Turazza FM, Franzoni MG, et al: Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart* 2001;86:527-532.
221. Behar S, Zahavi Z, Goldbourt U, for the SPRINT study group. et al: Long-term prognosis of patients with paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1992;13:45-50.
222. Dahl DF, Ewy GA, Warner ED, et al: Myocardial necrosis from direct current countershock: effect of paddle electrode size and time interval between discharges. *Circulation* 1974;50:956-961.
223. Campbell RW, Murray A, Julian DG: Ventricular arrhythmias in first 12 hours of acute myocardial infarction: natural history study. *Br Heart J* 1981;46:351-357.
224. Ornato JP, Peberdy MA, Tadler SC, et al: Factors associated with the occurrence of cardiac arrest during hospitalization for acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction in the U.S. *Resuscitation* 2001;48:117-123.
225. Antman EM, Berlin JA: Declining incidence of ventricular fibrillation in myocardial infarction: implications for the prophylactic use of lidocaine. *Circulation* 1992;86:764-773.
226. Thompson CA, Yarzebski J, Goldberg RJ, et al. Changes over time in the incidence and case-fatality rates of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: perspectives from the Worcester Heart Attack Study. *Am Heart J* 2000;139:1014-1021.
227. Behar S, Goldbourt U, Reicher-Reiss J, et al, for the Principal Investigators of the SPRINT study: Prognosis of acute myocardial infarction complicated by primary ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1990;66:1208-1211.
228. MacMahon S, Collins R, Peto R, et al: Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction: An overview of results from the randomized, controlled trials. *JAMA* 1988;260:1910-1916.
229. Alexander JH, Granger CB, Sadowski Z, et al, for the GUSTO-I and GUSTO-IIb investigators: Prophylactic lidocaine use in acute myocardial infarction: incidence and outcome from two international trials. *Am Heart J* 1999;137:799-805.
230. Hjalmarson A, Herlitz J, Holmbeg S, et al: The Göteborg metoprolol trial: effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983;67:126-132.
231. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation: Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: part 6: advanced cardiovascular life support: secton 5: pharmacology I: agents for arrhythmia. *Circulation* 2000;102:I112-I1128.
232. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) investigators: A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-1583.
233. Siebels J, Kuck KH: Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the Cardiac Arrest Study Hamburg). *Am Heart J* 1994;127:1139-1144.
234. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al: Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-1302.
235. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial investigators: Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335:1933-1940.
236. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al, for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial investigators: A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:1882-1890.
237. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II investigators: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
238. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1064-1108.
239. Ohman EM, Califf RM, Topol EJ, et al, for the TAMI study group: Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1990;82:781-791.
240. Gibson CM, Karha J, Murphy SA, et al, for the TIMI study group: Early and long-term clinical outcomes associated with reinfarction following fibrinolytic administration in the thrombolysis In Myocardial Infarction trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:7-16.
241. Tofler GH, Muller JE, Stone PH, et al. Pericarditis in acute myocardial infarction: characterization and clinical significance. *Am Heart J* 1989;117:86-92.
242. Wall TC, Califf RM, Harrelson-Woodlief L, et al, for the TAMI study group: Usefulness of a pericardial friction rub after thrombolytic therapy during acute myocardial infarction in predicting amount of myocardial damage. *Am J Cardiol* 1990;66:1418-1421.
243. Shahar A, Hod H, Barabash GM, et al: Disappearance of a syndrome: Dressler's syndrome in the era of thrombolysis. *Cardiology* 1994;85:255-258.
244. Berman J, Haffajee CI, Alpert JS: Therapy of symptomatic pericarditis after myocardial infarction: Retrospective and prospective studies of aspirin, indomethacin, prednisone, and spontaneous resolution. *Am Heart J* 1981;101:750-753.
245. Adler Y, Finkelstein Y, Guindo J, et al: Colchicine treatment for recurrent pericarditis: a decade of experience. *Circulation* 1998;97:2183-2185.
246. Bulkley BH, Roberts WC: Steroid therapy during acute myocardial infarction: a cause of delayed healing and of ventricular aneurysm. *Am J Med* 1974;56:244-250.
247. Figuras J, et al: Hospital outcome of moderate to severe pericardial effusion complicating ST-elevation acute myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:1902-1909.
248. Tanne D, Gottleib S, Hod H, et al, for the Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial (SPRINT) and Israeli Thrombolytic Survey Groups; Incidence and mortality from early stroke associated with acute myocardial infarction in the prethrombolytic and thrombolytic eras. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1484-1490.
249. Mahaffey KW, Granger CB, Sloan MA, et al: Risk factors for inhospital nonhemorrhagic stroke in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis: results from GUSTO-I. *Circulation* 1998;97:757-764.
250. Gore JM, Granger CB, Simoons ML, et al: Stroke after thrombolysis: mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1995;92:2811-2818.
251. Mooe T, Eriksson P, Stegmayr B: Ischemic stroke after acute myocardial infarction: a population-based study. *Stroke* 1997;28:762-767.
252. Sloan MA, Price TR, Terrin ML, et al: Ischemic cerebral infarction after rt-PA and heparin therapy for acute myocardial infarction: the TIMI-II pilot and randomized clinical trial combined experience. *Stroke* 1997;28:1107-1114.
253. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, et al, for the Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events investigators: Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 2004;35:528-532.
254. Antman EM, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary. *Circulation* 2004;110:588-636.
255. Turpie AG, Chin BS, Lip GY. Venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features, and prevention. *Br Med J* 2002;325:887-90.
256. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, et al: A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000;160:181-188.
257. Ng TM, Tsai F, Khatri N, et al: Venous thromboembolism in hospitalized patients with heart failure: incidence, prognosis, and prevention. *Circ Heart Fail* 2010;3:165-173.
258. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al: Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:1200-1206.
259. Wang TY, Xiao L, Alexander KP, et al: Antiplatelet therapy use after discharge among acute myocardial infarction patients with in-hospital bleeding. *Circulation* 2008;118:2139-2145.
260. Rao SV, Ou FS, Wang TY, et al: Trends in the prevalence and outcomes of radial and femoral approaches to percutaneous coronary intervention: a report from the National Cardiovascular Data Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:379-386.
261. Marso SP, Amin AP, House JA, et al: Association between use of bleeding avoidance strategies and risk of periprocedural bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010;303:2156-2164.

262. Koch CG, Li L, Sessler DI, et al: Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008;358:1229-1239.
263. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al: Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:1555-1562.
264. Aroson D, Dann EJ, Bonstein L, et al: Impact of red blood cell transfusion on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;102:115-119.
265. Boden WE: Is it time to reassess the optimal timing of coronary artery bypass graft surgery following acute myocardial infarction? *Am J Cardiol* 2002;90:35-38.
266. Gersh BJ, Chesebro JH, Braunwald E, et al: Coronary artery bypass graft surgery after thrombolytic therapy in the Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial, Phase II (TIMI II). *J Am Coll Cardiol* 1995;25:395-402.
267. Thielmann M, Neuhäuser M, Marr A, et al: Predictors and outcomes of coronary artery bypass grafting ST elevation myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* 2007;84:17-24.
268. Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME, et al: Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3: 419-427.
269. Hillis LD, Smith PK, et al: 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary. *Circulation* 2011;124:2610-2642.
270. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al: ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing. Available at www.acc.org/clinical/guidelines/exercise/exercise_clean.pdf.
271. Gibson RS, Bishop HL, Stamm RB, et al. Value of early two dimensional echocardiography in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1982;49:1110-1119.
272. Nishimura RA, Tajik AJ, Shub C, et al: Role of two-dimensional echocardiography in the prediction of in-hospital complications after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984;4: 1080-1087.
273. Brown KA, Heller GV, Landin RS, et al: Early dipyridamole (99m)Tc-sestamibi single photon emission computed tomographic imaging 2 to 4 days after acute myocardial infarction predicts in-hospital and postdischarge cardiac events: comparison with submaximal exercise imaging. *Circulation* 1999;100:2060-2066.
274. Klocke FJ, et al: ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1318-1333.
275. The Multicenter Postinfarction Research Group: Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;309:331-336.
276. White HD, Norris RM, Brown MA, et al: Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987;76:44-51.
277. Rahimtoola SH: The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211-221.
278. Braunwald E, Kloner RA: The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982;66:1146-1149.
279. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, et al: Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151-1158.
280. Bax JJ, Wijns W, Cornel H+JH, et al: Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1451-1460.
281. Beek Am, Kuhl HP, Bondarenko O, et al: Delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the prediction of regional functional improvement after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:895-901.
282. Giannatsis E, et al: Cardiac magnetic resonance imaging study for quantification of infarct size comparing directly serial versus single time-point measurements of cardia troponin T. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:307-314.
283. Topol EJ, Califf RM, George BS, et al: A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J med* 1987;317:581-588.
284. Simoons ML, Arnold AE, Betriu A, et al: Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet* 1988;1:197-203.
285. Should We Intervene Following Thrombolysis (SWIFT) trial study group: SWIFT trial of delayed elective intervention vs. conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. *Br med J* 1991;302:555-560.
286. Barbash GI, Roth A, Hod H, et al: Randomized controlled trial of late in-hospital angiography and angioplasty versus conservative management after treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:538-545.
287. Rogers WJ, Baim DS, Gore JM, et al: Comparison of immediate invasive, delayed invasive, and conservative strategies after tissue-type plasminogen activator: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II-A trial. *Circulation* 1990;81:1457-1476.
288. Jaski BE, et al: Outcome of urgent percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction: comparison of single-vessel versus multivessel coronary artery disease. *Am Heart J* 1992;124:1427-1433.
289. Muller DW, et al: Multivessel coronary artery disease: a key predictor of short-term prognosis after reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) study group. *Am Heart J* 1991;121:1042-1049.
290. Wilson SH, Bell MR. Infarct artery reocclusion after primary angioplasty, stent placement, and thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001;141:704-710.
291. Erne P, et al: Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1985-1991.
292. Madsen JK, et al: Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997;96:748-755.
293. Newby LK, et al: Time-based risk assessment after myocardial infarction. Implications for timing of discharge and applications to medical decision-making. *Eur Heart J* 2003;24:182-189.
294. Goldenberg J, Gillespie J, Moss AJ, et al: Long-term benefit of primary prevention with an implantable cardioverter-defibrillator: an extended 8-year follow-up study of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation* 2010;122:1265-1271.
295. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-237.
296. Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, et al: ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for evidence-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:e1-e62.
297. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al: Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-2488.
298. Hohnloser SH, Franck P, Klingenheben T, et al: Open infarct artery, late potentials, and other prognostic factors in patients after acute myocardial infarction in the thrombolytic era: a prospective trial. *Circulation* 1994;90:1747-1756.
299. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, et al, for the ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) investigators: Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998;351:478-484.
300. Farrell TG, Paul V, Cripps TR, et al: Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:945-952.
301. Gold MR, Bloomfield DM, Anderson KP, et al: A comparison of T-wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2247-2253.
302. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al: AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update. *Circulation* 2011;124:2458-2473.
303. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
304. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A: Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med* 1993;119:1187-1197.
305. Barry J, Mead K, Nabel EG, et al: Effect of smoking on the activity of ischemic heart disease. *JAMA* 1989;261:398-402.
306. Burling TA, Singleton EG, Bigelow GE, et al: Smoking following myocardial infarction: a critical review of the literature. *Health Psychol* 1984;3:83-96.
307. Glover ED, Glover PN, Payne TJ: Treating nicotine dependence. *Am J Med Sci* 2003;326:183-186.
308. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al: Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1562-1564.
309. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
310. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al, for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial study group: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J med* 1999;341:410-418.
311. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
312. Aronow HD, Novaro GM, Lauer MS, et al: In-hospital initiation of lipid-lowering therapy after coronary intervention as a predictor of long-term utilization: a propensity analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:2576-2582.
313. JNC 7: Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension* 2003;41:1178-1179.
314. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al: Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): Effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
315. The SOLVD investigators: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J med* 1992;327:685-691.
316. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al: Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003;108:2941-2948.
317. MacDonald TM, Wei L: Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003;361:573-574.
318. Kurth T, Glynn RJ, Walder AM, et al: Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation* 2003;108:1191-1195.
319. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
320. Gheorghiade M, Colucci WS, Swedberg K: Beta-blockers in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1570-1575.
321. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J med* 1996;335:1001-1009.
322. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heat disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357.
323. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al: Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:438-485.
324. Latini R, Maggioni AP, Flather M, et al: ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction: summary evidence from clinical trials. *Circulation* 1995;92:3132-3137.
325. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al, for the SAVE investigators: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J med* 1992;342:821-828.
326. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study investigators: Effect ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-828.
327. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al, for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study group: A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-1676.
328. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al, for the Heart Outcomes Prevention Evaluation study investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J med* 2000;342:145-153.
329. Fox KM, for the EURopean trial On reduction of cardiac events with Perinodopril in stable coronary Artery disease investigators: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-788.



330. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al, for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction trial investigators: Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-1906.
331. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al, for the CHARM investigators and committees: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting –enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-776.
332. Brouwer MA, van den Bergh PJ, Aengevaeren WR, et al: Aspirin plus coumarin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute myocardial infarction: results of the Antithrombotics in the Prevention of Reocculsion In Coronary Thrombolysis (APRICOT)-2 trial. *Circulation* 2002;106:659-665.
333. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al: Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-974.
334. Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L: Anticoagulation therapy in atrial fibrillation in combination with acute myocardial infarction influences long-term outcome: a prospective cohort study from the Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). *Circulation* 2005;112:3225-3231.
335. Kushner FG, Antman EM: Oral anticoagulation for atrial fibrillation after ST-elevation myocardial infarction: new evidence to guide clinical practice. *Circulation* 2005;112:3212-3214.
336. Hulley S, Grady D, Bush T, et al, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) research group: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-613.
337. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al, for the HERS research group: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
338. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al, for the Writing Group for the Women's Health Initiative investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post-menopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-323.
339. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, et al: AHA science advisory: resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: an advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation* 2000;101:828-833.
340. Balady GJ, Ades PA, Comoss P, et al: Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: a statement for healthcare professionals from the Americal Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Writing Group. *Circulation* 2000;102:1069-1073.
341. ENRICHD investigators: Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) study intervention: rationale and design. *Psychosom Med* 2001;63:747-755.
342. Swenson JR, O'Connor CM, Barton D, et al, for the Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) group: Influence of depression and effect of treatment with sertraline on quality of life after hospitalization for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2003;92:1271-1276.

CAPÍTULO 11

Avances en la revascularización coronaria

Suzanne J. Baron, Stephanie Mick, Prem S. Shekar y Laura Mauri

Perspectiva general

El campo de la revascularización coronaria experimentó una auténtica revolución hace más de 50 años cuando se efectuó la primera operación satisfactoria de derivación arterial coronaria, seguida poco después de la primera intervención percutánea para dilatar y abrir las arterias coronarias. Los avances en las técnicas operatorias y en la ingeniería biomédica de las últimas décadas han expandido considerablemente las indicaciones y las posibilidades de la revascularización coronaria hasta el punto de que, solo en EE. UU., se realizan cada año más de 800.000 revascularizaciones. Este capítulo se centra en los recientes avances que se han dado en la revascularización coronaria, tanto en el laboratorio de cateterismo como en el quirófano.

Avances en las endoprótesis coronarias

Etapa anterior a la endoprótesis

El concepto de angioplastia coronaria se introdujo, por vez primera, en 1964 después de que Dotter y Judkins emplearan dilatadores rígidos, de tamaño cada vez mayor, colocados sobre una guía, para ensanchar la luz de un vaso sanguíneo estenosado.[1] Por desgracia, el tamaño y la falta de flexibilidad de los dilatadores limitaban la capacidad de los clínicos para aplicar este tratamiento a las pequeñas arterias coronarias estenóticas. A los largo de los 15 años siguientes se creó un método, diseñado específicamente para las arterias coronarias y basado en un pequeño balón inflable, con el que se trataban lesiones aisladas dentro de vasos ateroescleróticos; así surgió la *angioplastia con balón*.[2] Durante los años ochenta y noventa se perfeccionaron las técnicas y los equipos para la angioplastia con balón, por ejemplo con el desarrollo de un sistema de guía móvil,[3] guías con puntas de rigidez variable que facilitaban el paso por lesiones complejas y una serie de catéteres guía de calibre cada vez más pequeño que siguen proporcionando el apoyo necesario durante las intervenciones percutáneas. Estos avances esenciales en la angioplastia con balón han facilitado la aplicación de la revascularización percutánea a un número cada vez mayor de pacientes con enfermedad arterial coronaria.

A pesar de estos avances, las tasas iniciales de éxito de la angioplastia con balón distaban de resultar óptimas y oscilaban entre el 60 y el 80%.[4] En los primeros estudios se comprobó que, cuando se inflaba el balón dentro del vaso coronario, solía producirse una embolización de la placa y del trombo con el consiguiente empobrecimiento del flujo vascular distal.[5,6] El riesgo de las complicaciones trombóticas se redujo con el uso de la anticoagulación sistémica durante la angioplastia con balón.[7] Sin embargo, surgieron otros problemas de la angioplastia con balón. Los estudios revelaron que, al inflar el balón en un segmento vascular estenótico, podía ocurrir un retroceso del vaso con el cierre brusco después de la intervención. Además, era frecuente una hiperplasia de la íntima con reestenosis final del vaso en el semestre siguiente.[8-10] Las endoprótesis coronarias se confirieron para solucionar el retroceso elástico inmediato y la reestenosis tardía, complicaciones frecuentes tras la angioplastia con balón.

Endoprótesis metálicas

En 1987 se colocó la primera endoprótesis sobre una arteria coronaria humana.[11] En los años siguientes se mejoró el diseño de la endoprótesis para poder implantarlas en vasos más tortuosos, estenóticos y distales.[12-14] Las ventajas de la endoprótesis sobre la angioplastia con balón se constataron en varios estudios. En Belgium-Netherland Stent (BENESTENT) y en Stent Restenosis Study (STRESS), estudios controlados y aleatorizados (RCT) de comienzos de los años noventa, la intervención con la endoprótesis de Palmaz-Schatz se asoció a tasas de reestenosis y episodios cardíacos –del tipo de muerte, infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular o necesidad de nueva angioplastia o injerto de derivación arterial coronaria (IDAC)– menores al cabo de 6 a 8 meses que las de la angioplastia con balón (riesgo relativo [RR]: 0,68; intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,5 a 0,92; $P = 0,02$),[15,16] beneficio que persistió durante el seguimiento a largo plazo.[17]

Tras el éxito inicial de la endoprótesis de Palmaz-Schatz se modificó el diseño físico de la endoprótesis para optimar su rendimiento. Las primeras endoprótesis metálicas se componían de acero inoxidable, pero las aleaciones de cobalto y cromo y de cobalto y platino permitían fabricar endoprótesis con una resistencia radial buena y unos armazones más finos y flexibles. La configuración geométrica de las endoprótesis también se ha ido modificando de manera seriada. La endoprótesis de Palmaz-Schatz se componía de hileras de ranuras metálicas que se expandían en forma romboidal al desplegar la endoprótesis («tubo ranurado»). Con la intención de mejorar la flexibilidad del dispositivo se elaboraron endoprótesis multiceluares más modernas. Estas suelen clasificarse según que la celda (célula) esté *abierta* o *cerrada*. Las endoprótesis con celdas cerradas poseen patrones uniformes de celdas en toda su longitud, que suelen cubrir de forma más constante pero menos flexible la pared vascular. Las endoprótesis con celdas abiertas se usan más en estos momentos y los patrones de tamaño y forma de las celdas varían a lo largo de la endoprótesis, lo que aumenta su flexibilidad cuando se maniobra a través de un vaso tortuoso.

A pesar de los avances en la colocación de las endoprótesis, el riesgo de reestenosis tras la implantación del dispositivo metálico se ha mantenido relativamente constante en el tiempo; las tasas de reestenosis pueden llegar hasta el 20-40% en las angiografías de control y

es necesario repetir la revascularización de la lesión diana de un 14 a un 17% de las ocasiones.[18] Pese a que la colocación de la endoprótesis evita el retroceso vascular tras la angioplastia y pese a las tasas globales más bajas de reestenosis con la endoprótesis, en comparación con la angioplastia con balón, la presencia del dispositivo conlleva la aparición diferida de hiperplasia de la neoíntima en más casos que con la angioplastia sola.[19] La diabetes mellitus, una lesión de gran longitud y un diámetro reducido del vaso constituyen factores de riesgo para la reestenosis.[20]

Se han investigado diversos métodos farmacológicos e intervenciones para evitar la reestenosis con la endoprótesis. Se ha comprobado que la braquiterapia (radiación intracoronaria) surte efecto terapéutico frente a la reestenosis,[21-24] pero no profiláctico.[25] También se ha examinado la utilidad de la medicación oral –cilostazol, rosiglitazona, everolimús, tranilast y rapamicina– para prevenir las reestenosis después de colocar una endoprótesis metálica[26-30] pero, en general, la disminución de las tasas de reestenosis con la medicación oral o intravenosa ha resultado, en el mejor de los casos, discreta. Al no disponer de métodos eficaces y cómodos para prevenir y tratar la reestenosis tras colocar las endoprótesis metálicas, se allanó el camino para introducir las endoprótesis liberadoras de fármacos.

Endoprótesis liberadoras de fármacos

DESARROLLO DE LAS ENDOPRÓTESIS LIBERADORAS DE FÁRMACOS

Para corregir el problema de las tasas elevadas de reestenosis con las endoprótesis metálicas, los investigadores idearon un medio farmacológico local, intraarterial, para combatir la hiperplasia de la nueva íntima, la endoprótesis liberadora de fármacos (ELF). Para que esta surta efecto, se necesitan tres componentes: el medicamento, un sistema liberador del mismo (es decir, el polímero) y la propia plataforma de la endoprótesis. El medicamento ideal es aquel que combate con eficacia, la respuesta proliferativa al daño vascular, sin producir efectos secundarios sistémicos. El sistema ideal de liberación del fármaco ha de almacenar con eficacia el preparado y liberarlo oportunamente para obtener el máximo efecto inhibidor de la reestenosis, lo que debe ocurrir sin una degradación importante ni pérdida de la función, ni del medicamento ni de su vehículo. Por último, la nueva plataforma protésica ha de incorporar todas las lecciones aprendidas del estudio con las endoprótesis metálicas: la importancia de un armazón más fino, la flexibilidad y la adaptabilidad a la pared vascular y el perfeccionamiento en el diseño para una elución uniforme del fármaco en todas las áreas del vaso ateroesclerótico.

El desarrollo de las ELF no se siguió de un éxito instantáneo. En los estudios sobre un nuevo fármaco antiproliferativo, la actinomicina D, usado en la endoprótesis Tetra-D[31] –o con un taxano de eficacia comprobada, el paclitaxel, montado sobre un nuevo polímero de la endoprótesis Quanam®[32]– se observaron tasas superiores de reestenosis y de episodios cardíacos adversos mayores al cabo de 1 año con la nueva tecnología. Entre las posibles fuentes de estos resultados frustrantes se citaron la toxicidad local de los medicamentos o las reacciones adversas al polímero empleado.[33]

ENDOPRÓTESIS LIBERADORAS DE FÁRMACOS USADAS ACTUALMENTE EN EE. UU.

Endoprótesis liberadoras de sirolimús

Aprovechando las lecciones aprendidas con las ELF fallidas, los investigadores acabaron por crear la endoprótesis liberadora de sirolimús, Cypher®, a finales los años noventa; esta técnica ha revolucionado la cardiología intervencionista. Inicialmente, el sirolimús se aprobó como inmunodepresor para prevenir el rechazo de los órganos trasplantados pero se descubrió que también inhibía la proliferación y migración de las células musculares lisas, de modo que constituye un preparado idóneo para inhibir la hiperplasia neointimal.[34-36] El sirolimús se incorpora a un recubrimiento polimérico –combinación 2:1 de polímeros de polietileno y acetato de vinilo y de poli-n-butil metacrilato, respectivamente– que libera lentamente el fármaco a lo largo de 1 mes; luego, este polímero se coloca sobre una endoprótesis metálica, de acero inoxidable, con celdas cerradas, que conforma la endoprótesis Cypher®.

En 1999, se colocaron en Brasil las primeras endoprótesis liberadoras de sirolimús a 45 pacientes.[37] Los estudios de seguimiento de esta población piloto mostraron una supresión significativa de la reestenosis al cabo de 1 año, al comparar el dispositivo liberador de sirolimús con una endoprótesis metálica descubierta.[38] Ante los resultados alentadores de estos estudios piloto se llevaron a cabo dos RCT, Randomised Study with the Sirolimus-Coated BX Velocity Balloon-Expandable Stent (RAVEL) y Sirolimus-Eluting Stent in de Novo Native Coronary Lesions (SIRUIS) para evaluar mejor el funcionamiento de la endoprótesis liberadora de sirolimús. En el estudio RAVEL se asignó al azar la endoprótesis liberadora de sirolimús o una endoprótesis metálica simple análoga a 238 sujetos con una estenosis coronaria simple y nítida. Al cabo de 6 meses, las tasas de reestenosis en el lugar de la endoprótesis, detectadas por angiografía, se habían reducido significativamente con la endoprótesis liberadora de sirolimús (26,6 frente a 0%; $P < 0{,}001$).[39] En el estudio SIRIUS, se asignó al azar la endoprótesis liberadora de sirolimús o una endoprótesis metálica a 1.058 pacientes con una enfermedad arterial coronaria más compleja (vasos pequeños, lesiones largas). Una vez más, las tasas de reestenosis en el lugar de la endoprótesis disminuyeron de manera significativa (35,4 frente a 3,2%; $P < 0{,}001$) con la endoprótesis liberadora de sirolimús al cabo de 8 meses, lo que se tradujo en cifras significativamente menores de revascularización de la lesión diana al cabo de 1 y de 5 años.[40,41] Los resultados favorables de estos dos estudios llevaron a la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. a aprobar en 2003 la endoprótesis liberadora de sirolimús. En estudios posteriores de esta endoprótesis con poblaciones concretas –incluidos enfermos diabéticos, con IM y elevación del segmento ST (IMEST) o con enfermedad compleja– se confirmó la superioridad de la endoprótesis liberadora de sirolimús sobre las endoprótesis metálicas simples a la hora de reducir la reestenosis angiográfica al cabo de 6 a 12 meses, así como las tasas de nueva revascularización de la lesión diana hasta 5 años después (tabla 11-1).[42-56]

Endoprótesis liberadoras de paclitaxel

La endoprótesis Taxus® liberadora de paclitaxel fue aprobada poco después de la endoprótesis con sirolimús. El paclitaxel suele utilizarse como antineoplásico porque interfiere en la mitosis celular, si se administra en dosis altas, por lo que puede producir una muerte celular. En dosis más bajas, el paclitaxel detiene el ciclo celular, sin causar la muerte de la célula, e inhibe la proliferación de las células musculares lisas.[57,58] El dispositivo Taxus® libera paclitaxel a partir de una endoprótesis metálica de acero inoxidable y de un polímero de poliestireno-b-isobutileno-b-estireno.

La primera prótesis liberadora de paclitaxel, Taxus Express®, se evaluó en el estudio piloto Treatment of de novo Coronary Artery Disease Using a Single Paclitaxel-Eluting Stent (TAXUS), en el que se aleatorizó esta endoprótesis u otra metálica descubierta a 61 pacientes con lesiones coronarias simples. En el estudio se obtuvieron tasas significativamente menores de reestenosis angiográficas de la endoprótesis con el dispositivo liberador de paclitaxel (10,4 frente a 0%; $P < 0{,}001$), así como cifras significativamente menores de revascularización de la lesión diana al cabo de 1 año (10 frente a 0%; $P < 0{,}05$).[59] Este resultado alentador del primer estudio TAXUS allanó el camino para otros RCT –entre otros TAXUS II, IV, V y VI– más amplios, en los que se examinaron endoprótesis liberadoras de paclitaxel frente a lesiones coronarias simples, lesiones complejas e IMEST (tabla 11-2).[50,60-68] En todos estos estudios, el paclitaxel se asoció sistemáticamente a tasas más bajas de reestenosis angiográfica y de revascularización de la lesión diana hasta 5 años después de la colocación de la endoprótesis.

Más adelante, los investigadores refinaron la endoprótesis liberadora de paclitaxel, modificando su diseño por otro con una angiometría híbrida, de celdas cerradas y abiertas, cuyo resultado fue un dispositivo más flexible (Taxus Liberte®), con un armazón más delgado y una liberación más homogénea del fármaco sobre la pared vascular.[69] En el estudio TAXUS Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) (aplicación de la endoprótesis Taxus Liberte® liberadora de paclitaxel y basada en un polímero sobre nuevas lesiones) se confirmó la eficacia sostenida de esta endoprótesis modificada.[69] Más aún, en concreto, en las lesiones coronarias largas (26 a 34 mm), el dispositivo Taxus Liberte® se asoció a tasas significativamente menores de IM (1,4 frente a 6,5%; $P = 0{,}002$) que el dispositivo Taxus Express®,[70] probablemente por la menor frecuencia de obstrucción de las ramas laterales por los armazones. Recientemente, se ha aprobado en EE. UU. el uso de un sistema de endoprótesis basada en platino para el dispositivo Taxus® (v. más adelante).[71]

TABLA 11-1 Estudios con la endoprótesis liberadora de sirolimús

ESTUDIO	GRUPO EXPERIMENTAL (N)	GRUPO(S) DE CONTROL (N)	POBLACIÓN CLÍNICA	PERÍODO DE SEGUIMIENTO ANGIOGRÁFICO/ CLÍNICO (MES)	SES frente a EM (%)			
					REESTENOSIS ANGIOGRÁFICA BINARIA EN LA ENDOPRÓTESIS	MUERTE	IM	RLD
RAVEL[39]	SES (120)	EM (118)	Lesiones únicas de intervención programada	6/12	0 frente a 26,6*	1,7 frente a 1,7	3,3 frente a 4,2	0 frente a 23,7*
SIRIUS[40,41]	SES (533)	EM (525)	Enfermedad compleja	8/9 60	3,2 frente a 35,4* ND	0,9 frente a 0,6 8,4 frente a 8,4	2,8 frente a 3,2 6,2 frente a 6,5	4,1 frente a 16,6* 9,4 frente a 24,2*
SCANDSTENT[56]	SES (163)	EM (159)	Enfermedad compleja	6/7	2 frente a 30,6*	0,6 frente a 0,6	1,2 frente a 3,1	2,5 frente a 29,3*
TYPHOON[54]	SES (355)	EM (357)	IMEST	8/12	3,5 frente a 20,3*	2,3 frente a 2,2	1,1 frente a 1,4	5,6 frente a 13,4*
SESAMI[50,51]	SES (160)	EM (160)	IMEST	12 36	9,3 frente a 21,3* ND	1,8 frente a 4,3 3,2 frente a 5	1,8 frente a 1,8 2,5 frente a 2,5	4,3 frente a 11,2* 7 frente a 13,5*
PASEO[49]	SES (90)	EM (90)	IMEST	12 48	ND ND	3,3 frente a 6,7 7,8 frente a 12,2	4,4 frente a 6,7 8,9 frente a 13,3	3,3 frente a 14,4* 5,6 frente a 21,1*
STRATEGY[52,53]	SES (87)	EM (88)	IMEST	8 60	7,5 frente a 28* ND	8 frente a 9,1 18 frente a 16	6,9 frente a 9,1 22 frente a 25	5,7 frente a 20,5* 10,3 frente a 26,1*
Díaz de la Llera et al.[46]	SES (60)	EM (60)	IMEST	12	ND	5 frente a 3,6	ND	0 frente a 5,7*
DESSERT[44]	SES (75)	EM (75)	Diabetes	8/12	3,6 frente a 38,8*	4,4 frente a 2,9	16,2 frente a 20	5,9 frente a 30*
SCORPIUS[45]	SES (98)	EM (102)	Diabetes	8/12	8,8 frente a 42,1*	5,3 frente a 4,1	4,3 frente a 5,2	5,3 frente a 21,1*
DIABETES[42,43]	SES (80)	EM (80)	Diabetes	9/24 48	3,9 frente a 31,7* ND	2,6 frente a 3,8 4,1 frente a 6,5	3,8 frente a 8,8 4,1 frente a 10,4	7,7 frente a 35* 8,1 frente a 37,7*

*P < 0,05.
EM, endoprótesis metálica; *IM,* infarto de miocardio; *IMEST,* infarto de miocardio con elevación del segmento ST; *ND,* no disponible; *RLD,* revascularización de la lesión diana; *SES,* endoprótesis liberadora de sirolimús.

En diversos estudios se han comparado las endoprótesis liberadoras de paclitaxel con las de sirolimús. En general, se ha observado que las de paclitaxel comportan tasas más altas de reestenosis angiográfica y de revascularización de la lesión total. En el estudio Sirolimus-Eluting Stent Compared with Paclitaxel-Eluting Stent in Coronary Revascularization (SIRTAX) se aleatorizó una endoprótesis liberadora de paclitaxel u otra liberadora de sirolimús a 1.011 pacientes que requerían una endoprótesis coronaria.[72] Al cabo de 8 meses, la prótesis liberadora de paclitaxel se asoció a una reestenosis binaria significativamente más alta (7,5 frente a 3,2%; $P < 0{,}05$), que se tradujo en tasas más elevadas de revascularización de la lesión diana al cabo de 1 año (8,3 frente a 4,8%; $P < 0{,}05$), si bien las diferencias en la revascularización de la lesión diana habían desaparecido al concluir el seguimiento quinquenal (5,9 frente a 4,5%; P = no significativa).[73] La comparación de las dos endoprótesis en poblaciones concretas –por ejemplo, enfermos con diabetes, IMEST o vasos pequeños y lesiones largas– también reveló que la endoprótesis de paclitaxel comporta tasas algo mayores de reestenosis angiográfica en la endoprótesis y de revascularización de la lesión diana.[74-79] Este hallazgo quizá se exagere con la aplicación sistemática del control angiográfico,[80] puesto que, en otros estudios sin revisiones angiográficas, no se han detectado diferencias significativas en la revascularización de la lesión diana ni en los episodios cardíacos adversos mayores entre una y otra.[81,82]

Endoprótesis liberadoras de zotarolimús y de everolimús

La FDA aprobó en 2008 las endoprótesis liberadoras de zotarolimús y everolimús. Las dos se basan en una aleación de cromo y cobalto, un polímero duradero y fármacos antiproliferativos análogos del sirolimús. La plataforma de cobalto y cromo de la endoprótesis permite un armazón más fino y mejora la capacidad de liberación del dispositivo; por eso, se pensaba que estos cambios propiciarían tasas incluso más bajas de reestenosis.

La endoprótesis liberadora de zotarolimús se ha mostrado superior a las metálicas para prevenir la reestenosis en la endoprótesis, aunque no mejora los resultados de las endoprótesis liberadoras de fármacos que se encuentran en el mercado. En el estudio ENDEAVOR-II se aleatorizó a 1.197 pacientes para que recibieran una endoprótesis liberadora de zotarolimús o una metálica. Los pacientes tratados con la primera experimentaron tasas de reestenosis angiográfica significativamente más bajas a los 9 meses (33,5 frente a 9,4%; $P < 0{,}001$) y también tasas menores de revascularización de la lesión diana (11,8 frente a 4,6%; $P < 0{,}001$)[83] En comparación con la endoprótesis liberadora de sirolimús, la de zotarolimús se ha asociado a tasas más altas de revascularización de la lesión diana.[84] Si se compara con la endoprótesis liberadora de paclitaxel, la de zotarolimús ha comportado tasas algo mayores de reestenosis en los estudios con un seguimiento angiográfico.[85,86] Pese a las

TABLA 11-2 Estudios con la endoprótesis liberadora de paclitaxel

					PES frente a EM (%)			
ESTUDIO	GRUPO EXPERIMENTAL (N)	GRUPO(S) DE CONTROL (N)	POBLACIÓN CLÍNICA	PERÍODO DE SEGUIMIENTO ANGIOGRÁFICO/ CLÍNICO (MES)	REESTENOSIS ANGIOGRÁFICA BINARIA EN LA ENDOPRÓTESIS	MUERTE	IM	RLD
TAXUS-I[59]	PES (31)	EM (30)	Lesiones simples electivas	6/12	0 frente a 10,4*	0 frente a 0	0 frente a 0	0 frente a 10*
TAXUS-II[60,61]	PES Slow Release (131)	EM (136)	Lesiones simples electivas	6/12 60	2,3 frente a 17,9* ND	0 frente a 1,5 2,4 frente a 1,5	2,4 frente a 5,3 4,7 frente a 7,1	4,7 frente a 12,9* 10,3 frente a 18,4*
	PES Moderate Release (135)	EM (134)	Lesiones simples electivas	6/12 60	4,7 frente a 20,2* ND	0 frente a 0 5,3 frente a 7,1	3,8 frente a 5,4 5,3 frente a 7,1	3,8 frente a 16* 4,5 frente a 18,4*
TAXUS-IV[62,63]	PES (662)	EM (652)	Lesiones únicas electivas	9/9 60	5,5 frente a 24,4* ND	2,4 frente a 2,2 10 frente a 11,2	3,5 frente a 3,7 7,2 frente a 7,4	3 frente a 11,3* 9,1 frente a 20,5*
TAXUS-V[64]	PES (577)	EM (579)	Lesiones complejas	9/9	13,7 frente a 31,9*	0,5 frente a 0,9	5,4 frente a 4,6	8,6 frente a 15,7*
TAXUS-VI[65,66]	PES (219)	EM (227)	Lesiones complejas	9/9 60	9,1 frente a 32,9* ND	0 frente a 0,9 2,8 frente a 3,2	8,2 frente a 6,2 11,2 frente a 8,2	6,8 frente a 18,9* 14,6 frente a 21,4
PASEO[49]	PES (90)	EM (90)	IMEST	12	ND	4,4 frente a 6,7	3,3 frente a 6,7	4,4 frente a 14,4*
HORIZONS-AMI[67]	PES (2.257)	EM (749)	IMEST	13/12	8,2 frente a 21*	3,5 frente a 3,5	3,6 frente a 4,4	4,3 frente a 7,2*
PASSION[68]	PES (310)	EM (309)	IMEST	12	ND	4,6 frente a 6,5	1,7 frente a 2	5,3 frente a 7,8

*$P < 0{,}05$.
EM, endoprótesis metálica; *IM,* infarto de miocardio; *IMEST,* infarto de miocardio con elevación del segmento ST; *ND,* no disponible; *PES,* endoprótesis liberadora de paclitaxel; *RLD,* revascularización de la lesión diana.

TABLA 11-3 Estudios con la endoprótesis liberadora de zotarolimús

				ZES frente al control (%)			
ESTUDIO	GRUPO EXPERIMENTAL (N)	GRUPO(S) DE CONTROL (N)	PERÍODO DE SEGUIMIENTO ANGIOGRÁFICO/ CLÍNICO (MES)	REESTENOSIS ANGIOGRÁFICA BINARIA EN LA ENDOPRÓTESIS	MUERTE	IM	RLD
ENDEAVOR I[291]	E-ZES (100)	N/D	12/12	5,4	0	1	2
ENDEAVOR II[292]	E-ZES (598)	EM (599)	9/9	9,4 frente a 33,5*	1,2 frente a 0,5	2,7 frente a 3,9	4,6 frente a 11,8*
ENDEAVOR III[293]	E-ZES (323)	SES (113)	8/9	9,2 frente a 2,1*	0,6 frente a 0	0,6 frente a 3,5*	6,3 frente a 3,5
SORT OUT III[294]	E-ZES (1.162)	SES (1.170)	9 18	ND ND	2 frente a 2 4,4 frente a 2,7*	1,4 frente a 0,5* 2,1 frente a 0,9*	4 frente a 1* 6,1 frente a 1,7*
ENDEAVOR IV[87]	E-ZES (773)	PES (775)	8/12	13,3 frente a 6,7	1,1 frente a 1,1	1,6 frente a 2,7	4,5 frente a 3,2
ZEST[295]	E-ZES (880)	PES (880) SES (880)	12	ND ND	0,7 frente a 1,1 0,7 frente a 0,8	5,3 frente a 7 5,3 frente a 6,3	4,9 frente a 7,5 4,9 frente a 1,4*
RESOLUTE[152]	R-ZES (139)	ND	9/12	1	2,2	5,8	0,7
RESOLUTE US[296]	R-ZES (1.376)	ND	8/12	9,2	1,3	1,4	2,8

*$P < 0{,}05$.
EM, endoprótesis metálica; *E-ZES,* endoprótesis liberadora de zotarolimús en Endeavor; *IM,* infarto de miocardio; *ND,* no disponible; *PES,* endoprótesis liberadora de paclitaxel; *RLD,* revascularización de la lesión diana; *R-ZES,* endoprótesis liberadora de zotarolimús en Resolute; *SES,* endoprótesis liberadora de sirolimús.

tasas significativamente mayores de pérdida luminal diferida en el lugar de la endoprótesis liberadora de zotarolimús, este hecho no se traduce en una diferencia significativa en la frecuencia de revascularización de la lesión diana (tabla 11-3).[87]

La endoprótesis liberadora de everolimús (Xience V®) se evaluó por primera vez en el estudio SPIRIT FIRST, un estudio de 56 pacientes, en el que se comparó este dispositivo con una endoprótesis metálica (control de referencia). La endoprótesis liberadora de everolimús acarreó tasas significativamente menores de revascularización de la lesión diana a los 6 meses y también a los 5 años.[83,84] Este pequeño estudio allanó el camino para investigaciones más amplias, en las que se comparó el dispositivo liberador de everolimús frente a otros

TABLA 11-4 Estudios con la endoprótesis liberadora de everolimús

				EES frente al control (%)			
ESTUDIO	**GRUPO EXPERIMENTAL (N)**	**GRUPO(S) DE CONTROL (N)**	**PERÍODO DE SEGUIMIENTO ANGIOGRÁFICO/ CLÍNICO (MES)**	**REESTENOSIS ANGIOGRÁFICA BINARIA EN LA ENDOPRÓTESIS**	**MUERTE**	**IM**	**RLD**
SPIRIT FIRST[83,84]	EES (27)	EM (29)	6/6 60	0 frente a 25,9* ND	0 frente a 0 0 frente a 7,4	3,8 frente a 0 8,3 frente a 0	3,8 frente a 21,4 8,3 frente a 28
SPIRIT II[85,88]	EES (223)	PES (77)	6/6 36	1,3 frente a 3,5 ND	0 frente a 1,3 0,5 frente a 4,3	0,9 frente a 3,9 3,6 frente a 7,2	2,7 frente a 6,5 4,6 frente a 10,1
SPIRIT III[86]	EES (669)	PES (333)	8/12	2,3 frente a 5,7	1,2 frente a 1,2	2,8 frente a 4,1	3,4 frente a 5,6
SPIRIT IV[90]	EES (2.458)	PES (1.229)	12	ND	1 frente a 1,3	1,9 frente a 3,1*	2,5 frente a 4,6*
COMPARE[89]	EES (897)	PES (903)	12	ND	2 frente a 1,6	2,8 frente a 5,3*	2 frente a 5,3*

*$P < 0,05$.
EES, endoprótesis liberadora de everolimús; *EM,* endoprótesis metálica; *IM,* infarto de miocardio; *ND,* no disponible; *PES,* endoprótesis liberadora de paclitaxel; *RLD,* revascularización de la lesión diana.

similares (tabla 11-4). En varios estudios aleatorizados se ha confrontado la endoprótesis liberadora de everolimús con la de paclitaxel;[85,86,88,89] el más grande es el estudio SPIRIT-IV sobre más de 3.600 pacientes. Al cabo de 12 meses, la endoprótesis liberadora de everolimús se asoció con tasas significativamente más bajas de revascularización de la lesión diana (2,5 frente a 4,6%; $P = 0,001$) y tasas menores de IM (1,9 frente a 3,1%; $P = 0,02$).[90] Estos resultados se reprodujeron, en esencia, en un estudio más pequeño, Second-Generation Everolimus-Eluting and Paclitaxel-Eluting Stents in Real-Life Practice (COMPARE), donde también se obtuvieron tasas más reducidas de IM, trombosis de la endoprótesis y revascularización de la lesión diana con la endoprótesis liberadora de everolimús que con la de paclitaxel.[89]

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS ENDOPRÓTESIS LIBERADORAS DE FÁRMACOS

Eficacia de las endoprótesis liberadoras de fármacos

Como se ha descrito más arriba, varios estudios han confirmado la eficacia extrema de las endoprótesis liberadoras de fármacos para reducir la reestenosis, en comparación con las endoprótesis metálicas. En distintos metaanálisis se han corroborado estos datos;[91-93] el más amplio se basó en más de 18.000 pacientes y puso de manifiesto que las tasas de revascularización de la lesión diana a lo largo de 4 años disminuyen en un 70% con las endoprótesis liberadoras de sirolimús y en un 58% con las de paclitaxel, en comparación con las metálicas.[91] Además, los estudios y registros poblacionales de la reestenosis entre los pacientes que reciben endoprótesis liberadoras de fármacos en indicaciones no autorizadas (lesiones complejas, estado clínico inestable) han revelado un descenso igual al obtenido cuando las endoprótesis se aplican de la manera inicialmente prevista para la aprobación por la FDA.[94-96] Existe una variación discreta en la eficacia de los distintos tipos de endoprótesis, sobre todo en los casos con mayor riesgo de reestenosis –como los enfermos diabéticos o aquellos con vasos pequeños o lesiones largas– pero, en general, se admite que las endoprótesis liberadoras de fármacos reducen las tasas de reestenosis en comparación con las metálicas.

Seguridad de las endoprótesis liberadoras de fármacos

Después de su aprobación en 2003, para la intervención coronaria percutánea (ICP) se adoptaron de manera casi universal las endoprótesis liberadoras de fármacos; así pues, hoy, la ICP se aplica a lesiones y cohortes de pacientes más complejas.[97] En este ambiente aparecieron algunas publicaciones en 2006 y 2007 sobre la asociación de las endoprótesis liberadoras de fármacos con obstrucción trombótica aguda 1 o más años después de su implantación. En un estudio monocéntrico llamado Basel Stent Kosten Effectivitäts Trial-Late Thrombotic Events (BASKET-LATE), se analizaron retrospectivamente los resultados de 746 pacientes, a quienes se asignó al azar la colocación de endoprótesis metálicas o liberadoras de sirolimús para tratar una enfermedad arterial coronaria estable e inestable. Si se descarta el primer semestre posterior al tratamiento, en el que los sujetos con endoprótesis liberadoras de sirolimús experimentaron tasas más reducidas de nueva revascularización, muerte o IM, las endoprótesis liberadoras de sirolimús conllevaron una tasa más elevada de muerte e IM entre los 7 y 18 meses que siguieron a la colocación del dispositivo.[98] Los autores propusieron que este dato obedecía a una mayor frecuencia de trombosis de la ELF y que, curiosamente sin embargo, no había ninguna diferencia en las tasas de trombosis de la endoprótesis al comparar uno y otro grupo. El examen ulterior de este estudio reveló que probablemente no es del todo exacto concluir que las endoprótesis liberadoras de fármacos conllevan más mortalidad debido a los siguientes elementos: el tamaño reducido de la muestra y la consiguiente falta de potencia del estudio para detectar episodios infrecuentes, como la trombosis de la endoprótesis, y la retirada prematura de la biterapia antiagregante a los 6 meses en todos los casos en que, como se ha sabido desde entonces, constituye un importante factor de riesgo para la trombosis de la ELF.[99-102] Más recientemente, en el estudio prospectivo y aleatorizado BASKET Prospective Validation Examination (BASKET-PROVE), sobre 2.300 pacientes, que se diseñó específicamente para solucionar las cuestiones de seguridad planteadas en BASKET-LATE, se señaló la ausencia de diferencias significativas en las tasas de muerte, IM o trombosis de la endoprótesis de los pacientes que habían recibido endoprótesis liberadoras de sirolimús, endoprótesis liberadoras de everolimús o endoprótesis metálicas.[103] Pese a que en algunos otros estudios no aleatorizados o en metaanálisis se había indicado la posibilidad de que las endoprótesis liberadoras de fármacos comportaran una mayor mortalidad,[104-106] en las revisiones posteriores con agrupación de los datos según las características de los pacientes, no se ha detectado ninguna diferencia significativa en la mortalidad con las endoprótesis metálicas o liberadoras de fármacos.[107,108] Es más, en algunos metaanálisis o registros importantes ulteriores, en los que se evaluó a más de 200.000 pacientes, no se ha apreciado ningún riesgo mayor de muerte o IM, a corto y largo plazo, con las endoprótesis liberadoras de fármacos, hecho que resulta tranquilizador.[91-94,96,109-113]

Pese a todas estas publicaciones tranquilizadoras, en cuanto a la seguridad de las endoprótesis liberadoras de fármacos, sigue latiendo la cuestión del riesgo de una trombosis tardía de la endoprótesis. La trombosis de la endoprótesis, aunque rara, comporta una morbilidad y mortalidad importantes.[114] En ningún estudio aleatorizado se ha detectado una diferencia significativa en la tasa global de trombosis con las endoprótesis metálicas o liberadoras de fármacos, pero el tamaño de estos estudios es limitado.[91,92,107,109,111,115] Por otro lado, los análisis de algunos registros amplios y de una serie de metaanálisis señalan un mayor riesgo de trombosis diferida con la colocación de endoprótesis liberadoras de fármacos, si bien estos datos no se pueden considerar críticos, ya que resulta difícil descartar la confusión residual.[92,109,111,116]

El estudio de la causa de la trombosis de estos dispositivos ha apuntado hacia distintos elementos que probablemente contribuyen a esta complicación grave. Predisponen a la trombosis de la endoprótesis ciertos factores del paciente –como una enfermedad arterial coronaria inestable, la diabetes, la insuficiencia renal o la braquiterapia previa– y las características de la lesión, por ejemplo un vaso de diámetro reducido, una calcificación intensa, lesiones largas o lesiones complejas.[100,117-119] Las propias características de la endoprótesis también parecen propiciar

su trombosis. Es verdad que el propósito de las endoprótesis recubiertas de fármacos es impedir la hiperplasia neointimal y reducir, por ende, la reestenosis, pero como efecto colateral se demora la endotelización y aumenta la exposición del bastidor de la endoprótesis a las moléculas trombógenas de la sangre.[120-123] Aún más, el polímero sobre el que se introduce el fármaco en la endoprótesis liberadora puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad e inflamación vascular, y ambas fomentan los episodios trombóticos.[124-126] La técnica –expansión insuficiente de la endoprótesis, tamaño inadecuado del dispositivo o aposición incompleta del mismo– se relaciona asimismo con la trombosis de la prótesis.[127,128]

La retirada prematura de la biterapia antiagregante, sobre todo en el primer mes desde la implantación, es uno de los elementos que más se asocia al riesgo de trombosis del dispositivo,[99-102] aunque la definición de «retirada prematura» resulte contradictoria. Se ignora todavía cuál es el período óptimo de tratamiento antiagregante tras la colocación de una endoprótesis coronaria. En los primeros estudios aleatorizados sobre endoprótesis liberadora de sirolimús se aplicó biterapia antiagregante durante 3 meses y, sin embargo, los estudios observacionales proponen una biterapia antiagregante mínima de 6[102,129,130] o incluso 12 meses, después de la colocación de la ELF, puesto que estos períodos comportan un descenso de las tasas de trombosis de la prótesis y una mejora de la mortalidad.[113,131,132] Dicho esto, la biterapia antiagregante prolongada conlleva un mayor riesgo de hemorragia. A pesar de que se han efectuado pequeños estudios clínicos aleatorizados para averiguar las posibles diferencias clínicas relevantes en la trombosis de la endoprótesis y otros episodios cardiovasculares con biterapias antiagregantes de distinta duración, la potencia de estos estudios era insuficiente.[133] Con todo, se están llevando a cabo algunos estudios aleatorizados grandes, dotados de poder para arrojar luz sobre la duración del tratamiento tras colocar una ELF[134] y en algunos ya ha finalizado la fase de reclutamiento.[135] La tabla 11-5 resume las directrices actuales de las sociedades nacionales e internacionales sobre la duración y el uso de la biterapia antiagregante.

CUÁNDO EMPLEAR ENDOPRÓTESIS LIBERADORAS DE FÁRMACOS

Las ventajas de las endoprótesis liberadoras de fármacos están claras, pero estos dispositivos suelen ser más caros y el riesgo preciso de trombosis de los mismos no se conoce bien.[136] Más aún, el uso de estas endoprótesis liberadoras de fármacos obliga al paciente a una biterapia antiagregante más larga, aun cuando la duración exacta de la misma siga suscitando debate. En virtud de todas estas diferencias en el riesgo, el coste y los beneficios, cabe plantearse de qué forma se podría efectuar un uso óptimo de las endoprótesis en pacientes y poblaciones concretos. Algunas características de la lesión o del paciente confieren un riesgo más alto de reestenosis y es probable que las endoprótesis liberadoras de fármacos surtan más efecto en los casos con un riesgo más alto de reestenosis. Según un modelo extraído de un registro real de 10.000 sujetos, los pacientes menores de 60 años, los sometidos a una ICP previa, aquellos intervenidos sobre el tronco coronario izquierdo o que reciben un injerto de vena safena (IVS), y un diámetro de la endoprótesis inferior a 2,5 mm o una lesión con una longitud superior a 40 mm entrañan un mayor riesgo de reestenosis tras la colocación de la prótesis.[137] El análisis de otro registro amplio, en el que los investigadores no detectaron diferencias en las tasas de revascularización del vaso diana, arrojó resultados similares para las ELF y las endoprótesis

TABLA 11-5 Guías nacionales e internacionales sobre la biterapia antiagregante tras la colocación de la endoprótesis

RECOMENDACIÓN	SOCIEDAD	CATEGORÍA DE LA RECOMENDACIÓN	PESO DE LA EVIDENCIA
Ácido acetilsalicílico			
Después de la ICP, el ácido acetilsalicílico debe continuarse de forma indefinida.	ACCF/AHA/SCAI	I	A
Después de la ICP, parece razonable administrar 81 mg de ácido acetilsalicílico, de preferencia sobre las dosis más altas.	ACCF/AHA/SCAI	IIa	B
Después de una ICP electiva o de una ICP por ACS-SEST o IMEST, se administrará un bolo de 150-300 mg de ácido acetilsalicílico, seguido de 75-100 mg/día.	ESC	I	A, B, C
Después del SCA, se debe continuar con 75-162 mg de ácido acetilsalicílico de manera indefinida.	CCS	I	A
Inhibidores de $P2Y_{12}$			
Tras colocar una endoprótesis metálica o liberadora de fármacos por un SCA, deben administrarse inhibidores de $P2Y_{12}$ –clopidogrel, prasugrel o ticagrelor– durante 12 meses, como mínimo.	ACCF/AHA/SCAI	I	B
Después de colocar una endoprótesis liberadora de fármacos por una indicación ajena al SCA, se administrará clopidogrel durante por lo menos 12 meses.	ACCF/AHA/SCAI	I	B
Después de colocar una endoprótesis mecánica por una indicación ajena a un SCA, se debe administrar clopidogrel durante al menos 1 mes y, a ser posible, hasta 12 meses.	ACCF/AHA/SCAI	I	B
Si el riesgo hemorrágico es alto y sobrepasa el beneficio previsible de un tratamiento con inhibidores de $P2Y_{12}$ largo, resulta razonable retirar este tratamiento antes de los 12 meses.	ACCF/AHA/SCAI	IIa	C
Se puede plantear un tratamiento con inhibidores $P2Y_{12}$ de más de 12 meses en casos de colocación de una endoprótesis liberadora de fármacos.	ACCF/AHA/SCAI	IIb	C
Después la ICP por SCA-SEST o por IMEST, se administrará una dosis de mantenimiento de clopidogrel de 9 a 12 meses.	ESC	I	B, C
Después de la ICP por SCA-SEST o IMEST, se pueden ofrecer otros tratamientos inhibidores de $P2Y_{12}$ (prasugrel o ticagrelor).	ESC	I, IIa	B
Después de la ICP y colocación de una endoprótesis metálica por SCA y tras la ICP electiva, se mantendrá el clopidogrel durante al menos 1 mes (hasta 12 meses), si no hay un riesgo excesivo de sangrado.	CCS	I	B
Después de la ICP con colocación de una endoprótesis liberadora de fármacos por SCA y de la ICP electiva, se mantendrá el clopidogrel durante 12 meses y se podrá administrar durante más tiempo si el riesgo de trombosis de la endoprótesis es alto y el riesgo de sangrado, bajo.	CCS	I, IIb	A, C
Después de la ICP por SCA, cabe plantear el uso de prasugrel en los pacientes con un mayor riesgo de trombosis.	CCS	IIa	B

Datos de las referencias 297, 298, 299.
ACCF, American College of Cardiology Foundation; *AHA,* American Heart Association; *CCS,* Canadian Cardiovascular Society; *ESC,* European Society of Cardiology; *ICP,* intervención coronaria percutánea; *IMEST,* infarto de miocardio con elevación del segmento ST; *SCA,* síndrome coronario agudo; *SCAI,* Society for Cardiac Angiography and Interventions; *SEST,* sin elevación del segmento ST.

metálicas en pacientes no diabéticos con lesiones coronarias cortas, no complejas (longitud < 20 mm) de vasos con un diámetro mayor de 3 mm (5,3 frente a 5,9%; $P = 0,61$).[138] Los estudios indican de un modo uniforme que los vasos pequeños, las endoprótesis más largas y la diabetes; el tratamiento de lesiones múltiples, o el tratamiento de la propia reestenosis conllevan el máximo riesgo de reestenosis con las endoprótesis metálicas. Por eso, se han elaborado modelos que predicen el descenso en el riesgo absoluto de reestenosis asociado a la colocación de ELF, a fin de identificar los casos que más se benefician de su colocación.[139]

Antes de escoger una ELF, en lugar de una metálica, es importante sopesar el tratamiento antiagregante obligatorio. Algunos pacientes corren más riesgo al detener la biterapia antiagregante, como aquellos con anemia o con una cirugía próxima,[101] lo que puede acentuar aún más el riesgo de trombosis de la endoprótesis. Por eso, ante cada paciente y situación clínica, hay que sopesar el riesgo de reestenosis frente a la necesidad de una biterapia antiagregante prolongada. Si el riesgo de reestenosis de un paciente es bajo y resulta alto el riesgo de trombosis de la endoprótesis, incluido el riesgo del cese prematuro de la biterapia antiagregante, junto con el riesgo de hemorragia por la biterapia antiagregante, quizá sea preferible una endoprótesis metálica. Por el contrario, si el riesgo de reestenosis de un paciente es alto y el de la trombosis de la endoprótesis más el riesgo de hemorragia con la biterapia antiagregante resulta bajo, se utilizará una ELF.

NUEVAS ENDOPRÓTESIS LIBERADORAS DE FÁRMACOS COMERCIALIZADAS FUERA DE EE. UU. O EN FASE DE INVESTIGACIÓN

Pese a la multitud de avances efectuados en la tecnología de las ELF en el último decenio, sigue existiendo un margen de mejora. La investigación se ha centrado en cambios de la plataforma de la endoprótesis, el tipo de fármaco liberado y el polímero empleado para controlar la liberación del fármaco. Muchas de las actuales endoprótesis, comercializadas fuera de EE. UU., siguen precisando más evaluación clínica antes de su aprobación en EE. UU., debido a que se exige una prueba sustancial de seguridad, más allá de 1 año, para introducir las nuevas prótesis en el mercado estadounidense.

Productos con modificaciones de la plataforma endoprotésica

Plataformas tradicionales de las endoprótesis

La combinación de platino y cromo es una aleación más fuerte que el acero inoxidable o la de cobalto y cromo, por lo que se pueden diseñar endoprótesis cono un armazón más delgado.[140,141] En Europa hay dos endoprótesis liberadoras de fármacos con una plataforma de platino y cromo: el Promus Element® (liberadora de everolimús) y el Taxus Element® (liberadora de paclitaxel). En un pequeño estudio, con un solo grupo de 100 sujetos, se evaluó la prótesis Promus Element® y se obtuvieron tasas adecuadas de pérdida luminal tardía (0,17 ± 0,25 mm) a los 9 meses.[142] Se aguardan con interés los resultados de un estudio más amplio, Prospective, Randomized, Multicenter Trial to Assess an Everolimus-Eluting Coronary Stent System (Promus Element®) for the Treatment of up to Two de Novo Coronary Artery Lesions (PLATINUM), donde se aleatorizó la endoprótesis Promus Element® o una endoprótesis liberadora de everolimús con una plataforma de cobalto y cromo a los pacientes. Se está evaluando, asimismo, la endoprótesis Taxus Element® en el estudio Prospective Evaluation in a Randomized Trial of the Safety and Efficacy of the Use of the TAXUS Element Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System (PERSEUS), y los subestudios de esta investigación han arrojado resultados favorables para la endoprótesis Taxus Element®, en comparación con las metálicas y la versión anterior, Taxus Express®, en lo que respecta a la pérdida luminal tardía en la endoprótesis.[71,143] Ante estos resultados, se espera que la FDA apruebe en 2013 las endoprótesis Taxus Element® y Promus Element®.

Endoprótesis biodegradables

Las ventajas teóricas de las endoprótesis biodegradables se parecen a las de cualquier endoprótesis con un polímero biodegradable; la ausencia eventual de materia extraña en la pared vascular reduce la posibilidad de inflamación residual y, en teoría, facilita una incidencia más baja de trombosis en la endoprótesis. Más aún, los problemas relativos a las dificultades para efectuar intervenciones posteriores a través de las ramas laterales encerradas se evitarían con las endoprótesis totalmente biodegradables.

A pesar de las ventajas teóricas de las prótesis biodegradables, su diseño brinda algunos problemas prácticos. Las endoprótesis biodegradables que se investigan en la actualidad se componen de polímeros o aleaciones metálicas. Los polímeros biodegradables se han investigado con otros implantes metálicos, como suturas o aparatos de ortopedia, pero las endoprótesis, que se componen enteramente de polímeros, precisan un bastidor más grueso para mantener la fuerza radial en comparación con las endoprótesis metálicas; esto podría explicar la menor flexibilidad para manipular estos dispositivos por los vasos más pequeños. Aún más, de ordinario, el material biodegradable no suele ser radiopaco y se precisan, por consiguiente, marcadores metálicos para visualizar adecuadamente las endoprótesis. Por último, pese a su carácter biodegradable, el despliegue de la endoprótesis y la presencia del polímero, incluso de forma pasajera, pueden continuar produciendo una hiperplasia neointimal que exige una supresión con medicamentos para obtener resultados parecidos a los de las endoprótesis liberadoras de fármacos.

Se están investigando algunas endoprótesis biodegradables y la mayoría de los datos clínicos actuales se refieren a la endoprótesis biorreabsorbible con armazón vascular (BVS) liberadora de everolimús. Esta endoprótesis totalmente biodegradable se basa en el polímero de ácido poli-L-láctico combinado con un recubrimiento de ácido poli-D,L-láctico que libera el fármaco everolimús para suprimir la hiperplasia de la nueva íntima. Los estudios clínicos con esta endoprótesis han revelado que, si bien el incremento inmediato en el diámetro luminal de estas endoprótesis es algo menor que el de las endoprótesis convencionales liberadoras de fármacos, la combinación del polímero y del medicamento suprime satisfactoriamente la hiperplasia neointimal tardía.[144,145]

Productos con modificación del recubrimiento medicamentoso

Las estructuras químicas y el mecanismo presunto de acción de los medicamentos actualmente empleados se muestran en la figura 11-1. Se han aplicado algunos derivados modernos del sirolimús —como miolimús, biolimús y novolimús— a la tecnología de las endoprótesis y, a semejanza del sirolimús, inhiben la diana mamífera de la rapamicina (mTOR). Además de los derivados del sirolimús y de los preparados antiproliferativos, se han utilizado otros medicamentos novedosos en endoprótesis coronarias que solo se comercializan, por ahora, en Europa. Un ejemplo son los anticuerpos CD34 que, según se ha podido comprobar, ligan las células endoteliales progenitoras que circulan por la sangre; luego, estas se utilizan para cubrir la superficie de la endoprótesis.[122,146] Otro recubrimiento es el de nitruro y óxido de titanio, que comporta una menor hiperplasia neointimal que las prótesis de acero inoxidable y que se investiga en este momento.[147]

Productos con modificación de la estructura polimérica

En los estudios anteriores se había comprobado que el sistema polimérico de liberación de fármacos puede ocasionar una inflamación prolongada de la pared arterial con un retraso en la cicatrización de la pared vascular; así pues, aumenta el riesgo de trombosis de la endoprótesis.[148,149] En un intento por minimizar la respuesta histopatológica, la investigación se ha concentrado en la modificación del polímero utilizado para liberar el fármaco. Estos esfuerzos han variado desde modificaciones de los anteriores polímeros permanentes hasta el desarrollo de polímeros biodegradables que se descomponen, con el paso del tiempo, hacia endoprótesis sin ningún tipo de polímero.

Endoprótesis con polímeros permanentes

Todas las endoprótesis liberadoras de fármacos aprobadas en este momento por la FDA se basan en polímeros permanentes que, si bien modulan con éxito la liberación sostenida del fármaco durante la cicatrización vascular, son sometidos a perfeccionamiento en su diseño para mejorar los resultados clínicos. Uno de los ejemplos es la endoprótesis Endeavor Resolute®, que se parece a la endoprótesis Endeavor® liberadora de zotarolimús en el uso de una plataforma de cobalto y cromo y de zotarolimús como sustancia antiproliferativa. Sin embargo, el polímero empleado para liberar el fármaco es nuevo y se compone de tres polímeros diferentes; el conjunto fomenta la liberación diferida del fármaco, en comparación con la endoprótesis Endeavor®.[150,151] El resultado de esta modificación del polímero ha sido una mayor eficacia, a juzgar por una menor pérdida media diferida en los estudios clínicos[152] y tasas clínicas de reestenosis parecidas a las de las endoprótesis

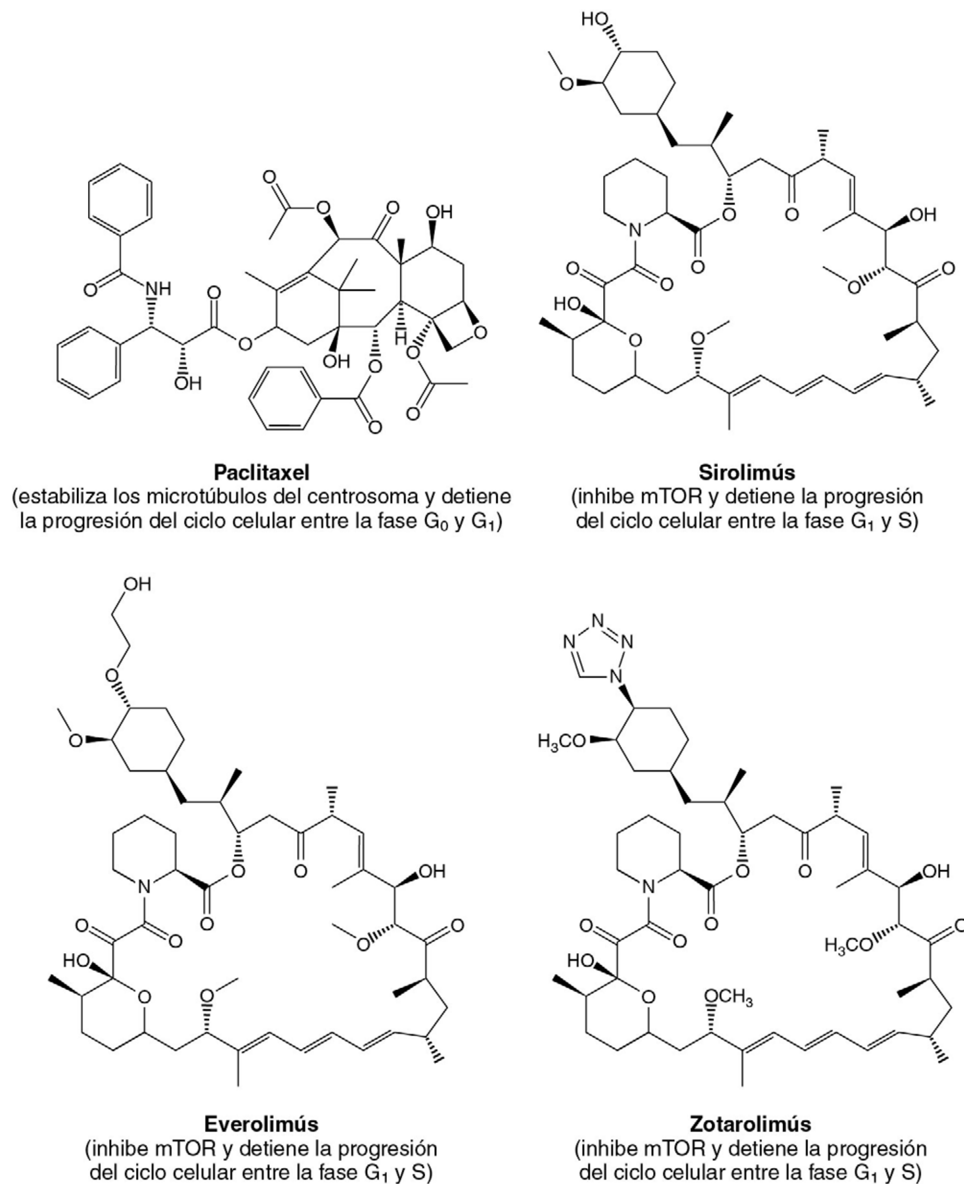


FIGURA 11-1 Estructura molecular de los compuestos utilizados en las endoprótesis liberadoras de fármacos. *mTOR,* diana mamífera de la rapamicina.

actuales en los estudios aleatorizados.[153] En el estudio Randomized Comparison of a Zotarolimus-Eluting Stent with an Everolimus-Eluting Stent for Percutaneous Coronary Intervention (RESOLUTE) All-Comers se aleatorizó a 2.300 pacientes para colocarles la endoprótesis Endeavor Resolute o una endoprótesis liberadora de everolimús y se comprobó que ambas arrojaban tasas similares de los acontecimientos cardíacos adversos mayores (8,2 frente a 8,3%; *P* de la no inferioridad < 0,001).[154]

Endoprótesis con polímeros biodegradables

Los polímeros biodegradables pueden resultar útiles al liberar el fármaco durante un período concreto de tiempo y luego descomponerse, lo que limita el tiempo de exposición del aparato vascular al polímero. Se están investigando o se han aprobado fuera de EE. UU. algunas endoprótesis, basadas en polímeros biodegradables, que se clasifican según el medicamento que liberan.

ENDOPRÓTESIS BASADAS EN BIOLIMÚS A9. Existen dos endoprótesis en este momento: Biomatrix® y Nobori®, que utilizan biolimús, un análogo del sirolimús. Las dos emplean el mismo polímero biodegradable de ácido poliláctico (APL) y la misma plataforma de acero inoxidable. La prótesis Nobori® conlleva tasas de reestenosis angiográficas parecidas a las de la endoprótesis liberadora de sirolimús[155] y tasas significativamente menores de pérdida luminal tardía que las endoprótesis liberadoras de paclitaxel,[156] de acuerdo con dos estudios pequeños. En el estudio Limus Eluted from a Durable Versus Erodable Stent Coating (LEADERS), sobre más de 1.700 pacientes, la prótesis Biomatrix comportó tasas menores de reestenosis angiográficas y tasas de los acontecimientos cardíacos adversos mayores similares a las de las endoprótesis liberadoras de sirolimús.[157]

ENDOPRÓTESIS BASADAS EN MIOLIMÚS. El miolimús es otro análogo del sirolimús, investigado como componente de una endoprótesis de cobalto y cromo revestida de un polímero APL biodegradable. En estudios pequeños, de un único grupo, se han obtenido buenos resultados angiográficos con su uso.[158,159]

ENDOPRÓTESIS BASADA EN PACLITAXEL. En estos momentos se investigan dos endoprótesis con polímeros biodegradables que usan paclitaxel: Jactax e Infinnium. Las dos endoprótesis están revestidas de paclitaxel y tienen una plataforma de acero inoxidable; el polímero biodegradable difiere ligeramente. En los primeros estudios se apreciaron tasas bajas y similares de reestenosis angiográfica con Jactax y un grupo de controles históricos que habían recibido una endoprótesis Taxus Liberte®.[69,160] El dispositivo Infinnium® se ha examinado en más de 200 sujetos del estudio aleatorizado y controlado de intervención percutánea PAINT, donde se compararon las endoprótesis Infinnium® y Supralimus® (v. más adelante) frente a una endoprótesis metálica y se obtuvieron tasas más bajas de revascularización del vaso diana a los 9 meses y tasas menores de pérdida luminal tardía con la endoprótesis Infinnium®.[161]

ENDOPRÓTESIS BASADAS EN EVEROLIMÚS. El dispositivo SYNERGY consta de everolimús, impregnado sobre un polímero de

ácido poliláctico-coláctico (APLG) biodegradable en una plataforma de platino y cromo. La eficacia y la seguridad de este dispositivo, en comparación con otro similar (endoprótesis liberadora de everolimús sobre una plataforma de platino y cromo con un polímero durable), se probaron en el estudio multicéntrico Evaluation of Cinacalcet Hydrochloride Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE).[162]

ENDOPRÓTESIS BASADAS EN SIROLIMÚS. Cada una de las tres endoprótesis liberadoras de sirolimús, con polímeros biodegradables que se investigan en la actualidad, usa un polímero distinto. El modelo Excel® se basa en un polímero de APL, sobre una plataforma de acero inoxidable, para liberar el sirolimús; los análisis recientes de datos de registros sobre más de 2.000 sujetos han revelado tasas reducidas de los acontecimientos cardíacos mayores (3,1%) tras un seguimiento de 18 meses.[163] El modelo Supralimus® también usa una plataforma de acero inoxidable que se recubre de una combinación de polímeros biodegradables impregnados de sirolimús. En el pequeño estudio aleatorizado PAINT, expuesto más arriba, esta endoprótesis comportó una pérdida tardía de la luz angiográfica significativamente menor y una revascularización menor del vaso diana que la endoprótesis metálica.[161] El modelo Nevo® es la tercera endoprótesis liberadora de sirolimús con un polímero biodegradable en fase de investigación. A diferencia de las prótesis Excel® y Supralimus®, Nevo® usa un polímero de APL-coglicólico impregnado en microdepósitos sobre una plataforma de cobalto y cromo. Estos depósitos del polímero cargado del medicamento, contrariamente al recubrimiento superficial de la plataforma, reducen en teoría la exposición de la pared vascular al polímero. La investigación del modelo Nevo® en un estudio de 394 pacientes puso de manifiesto cifras significativamente menores de pérdida luminal tardía (0,13 frente a 0,36 mm; $P < 0,0001$) que con el modelo Taxus Liberte®.[164]

Endoprótesis sin polímeros

La eliminación del polímero como sistema liberador del fármaco es otra solución para la inflamación causada por el polímero, pero supone un problema ya que es difícil liberar el medicamento de forma controlada sin un sistema polimérico. Los métodos de liberación medicamentosa sin polímeros, que se han investigado, comprenden el recubrimiento directo, la microabrasión y el recubrimiento microporoso de la superficie de las endoprótesis. A pesar de los resultados alentadores de los primeros estudios piloto y observacionales, se precisan más RCT para evaluar la seguridad y eficacia verdaderas de esta nueva tecnología.

Balones recubiertos de fármacos

Los balones recubiertos de fármacos están diseñados para dilatar la arteria coronaria estenosada e introducir una medicación que suprima la hiperplasia neointimal. El balón liberador de fármacos evita el polímero y la plataforma de la endoprótesis y elimina por completo la necesidad de dejar un objeto extraño dentro de la pared vascular, que podría predisponer la formación del trombo, aparte de facilitar la reintervención sobre las ramas laterales o vasos reestenosados con el bastidor. Más aún, la ausencia de endoprótesis disminuiría, en teoría, la necesidad de una biterapia antiagregante prolongada, lo que lo convierte en una alternativa atractiva para los enfermos con predisposición al sangrado. Dicho esto, las limitaciones más inmediatas de esta técnica son el retroceso elástico del vaso y la detección de moléculas transportadoras eficaces de la medicación antiproliferativa.

La mayoría de los balones recubiertos de fármacos, que se emplean actualmente en Europa o se encuentran en fase de investigación, utilizan el paclitaxel como antiproliferativo y se han evaluado, casi siempre, para el tratamiento de la reestenosis en la endoprótesis y la estenosis de arterias periféricas, sobre todo en lugares anatómicos en los que se suele evitar la endoprótesis por la tensión mecánica, como, por ejemplo la arterial femoral superficial. En el estudio Paclitaxel-Coated Balloon Catheter for In-Stent Restenosis (PACCOCATH ISR) I, se aleatorizó el tratamiento con la angioplastia estándar con balón o la angioplastia con un balón impregnado con un medicamento a 52 sujetos con una reestenosis en la endoprótesis. El balón impregnado del medicamento comportó tasas significativamente menores de acontecimientos cardíacos adversos mayores al cabo de 1 año (4 frente a 31%; $P = 0,01$),[165] observación que persistió durante el seguimiento de 2 años.[166] Además, el balón recubierto de fármacos dio un buen rendimiento, en comparación con la colocación de una nueva endoprótesis liberadora de paclitaxel en un estudio de 131 pacientes con reestenosis en la endoprótesis, donde se observó una tendencia hacia tasas más bajas de revascularización de la lesión diana.[167] A pesar de estos datos alentadores, habrá que proseguir con estudios más amplios que dispongan de un seguimiento más largo.

Los balones recubiertos de fármacos constituyen un tratamiento prometedor de la reestenosis en la endoprótesis, pero los estudios efectuados con estos dispositivos en las lesiones coronarias nuevas han arrojado resultados contradictorios. El balón recubierto de fármacos, combinado con una endoprótesis metálica, arrojó mejores resultados angiográficos que una endoprótesis metálica sin más,[168] pero no manifestó ninguna superioridad sobre las ELF. En el estudio Paclitaxel-Eluting PTCA-Balloon Catheter in Coronary Artery Disease (PEPCAD) III se aleatorizó el tratamiento con una endoprótesis liberadora de sirolimús o la combinación de una endoprótesis metálica y un balón recubierto de fármacos a 637 pacientes. El grupo del balón recubierto de fármacos no solo mostró una cifra significativamente mayor de reestenosis en la endoprótesis (10 frente a 2,9%; $P < 0,01$), sino que las tasas de IM, trombosis de la endoprótesis y revascularización de la lesión total también resultaron significativamente más altas a los 9 meses.[169] De manera análoga, en el estudio Paclitaxel-Coated Balloon Versus Drug-Eluting Stent during PCI of Small Coronary Vessels (PICCOLETO) en 57 sujetos, se obtuvieron tasas significativamente mayores de reestenosis en la endoprótesis (32,1 frente a 10,3%; $P = 0,043$) y una tendencia insignificante, pero muy sugerente, hacia un aumento de los episodios cardíacos adversos entre los pacientes que habían recibido la combinación del balón recubierto de fármacos más una endoprótesis metálica, en comparación con los pacientes tratados con una endoprótesis liberadora de paclitaxel (35,7 frente a 13,8%; $P = 0,54$).[170]

Avances en la revascularización en situaciones concretas

Intervenciones con injertos de vena safena

Los injertos de vena safena se usan con frecuencia en la cirugía de revascularización coronaria para tratar la enfermedad de varios vasos.[171] Por desgracia, estos injertos experimentan una ateroesclerosis acelerada e isquemia recidivante debido a la degeneración del injerto; por eso, en muchos casos constituyen el objetivo de la interacción coronaria percutánea. En un análisis reciente de todas las intervenciones coronarias percutáneas realizadas durante un lustro por el National Cardiovascular Data Registry, los injertos de vena safena representaron el 5,7% de todas las intervenciones.[172] Como esta técnica se está utilizando cada vez más, los investigadores han comenzado a estudiar el tratamiento óptimo de este tipo de lesión estenótica.

En varios estudios aleatorizados, de pequeño alcance, se han comparado las ELF con las endoprótesis metálicas para intervenir solo el IVS. En el estudio Reduction of Restenosis in Saphenous Vein Grafts with Cypher Sirolimus-Eluting Stent (RRISC) se examinó a 75 pacientes, a los que se asignó al azar una endoprótesis liberadora de sirolimús o metálica para tratar la estenosis de un IVS. Pese a que la estenosis liberadora de sirolimús redujo la reestenosis a los 6 meses,[173] el seguimiento a largo plazo reveló tasas más altas de mortalidad (29 frente a 0%; $P < 0,001$) con este tipo de dispositivo tras una mediana de seguimiento de 32 meses y la ausencia de beneficios a juzgar por las tasas de revascularización a largo plazo del vaso diana (34 frente a 38%; $P = 0,74$).[174] Estos resultados sorprendieron, ante la multitud de datos retrospectivos, según los cuales las endoprótesis liberadoras de fármacos parecían seguras y eficaces en las intervenciones sobre IVS.[175-179] En un estudio aleatorizado de 610 pacientes, en cuya publicación reciente se comparaban ELF con endoprótesis metálicas para intervenciones sobre IVS se observó un descenso de la variable combinada de mortalidad, IM y revascularización de la lesión diana con las ELF al cabo de 1 año y una tasa análoga de trombosis de la endoprótesis (1%) en los dos grupos.[180] En conjunto, estos resultados indican que las endoprótesis liberadoras de fármacos son las más idóneas para las intervenciones sobre IVS.

Como los IVS suelen albergar una cantidad apreciable de detritos ateroescleróticos, dada la magnitud del propio vaso, toda intervención sobre una lesión de un IVS comporta un alto riesgo de embolización distal con el consiguiente daño miocárdico. En los primeros estudios no se detectó ninguna utilidad de los inhibidores de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa para prevenir los episodios embólicos durante las intervenciones

sobre IVS,[181,182] por lo que los estudios recientes se han centrado en el desarrollo de dispositivos de protección embólica para usarlos durante estas intervenciones.

En estos momentos se dispone de tres tipos de dispositivos de protección embólica. Los *dispositivos de oclusión distal* se componen de un balón, montado sobre una guía que se pasa más allá de la lesión; el balón se infla para obstruir el flujo durante el tratamiento de la lesión, de modo que cualquier detrito embólico quede atrapado y pueda aspirarse antes de la reperfusión del lecho coronario. En el estudio Saphenous Vein Graft Angioplasty Free of Emboli Randomized (SAFER) se vigiló a 801 pacientes sometidos a intervenciones sobre injertos de la vena safena con una guía convencional o con el dispositivo de oclusión distal GuardWire®. En la revisión, a los 30 días, se apreció un descenso significativo de las tasas de los principales acontecimientos cardíacos adversos entre los pacientes tratados con el dispositivo de oclusión distal GuardWire® (9,6 frente a 16,5%; $P = 0{,}004$).[183]

Los *filtros embólicos distales* recogen los detritos embolizados y permiten la perfusión del vaso diana. En algunos estudios aleatorizados se han comparado filtros embólicos distales (FilterWire EF, EZ, Interceptor PLUS [Medtronic]), y ninguno ha resultado inferior al dispositivo de oclusión distal, a tenor de los episodios cardíacos adversos mayores en los 30 días siguientes a la intervención sobre el IVS.[184-186]

A pesar de los buenos resultados con los protectores de la embolia distal, puede seguir ocurriendo una embolización. Los *dispositivos de oclusión, que se colocan proximalmente,* se han creado para superar algunas de las limitaciones de los dispositivos distales. Los filtros proximales se componen de un catéter guía, con un balón que se coloca proximal a la estenosis, a través de la cual se pueden liberar balones, guías y endoprótesis, si bien se obstruye el flujo anterógrado. Los detritos embólicos son aspirados una vez terminada la intervención y restablecido el flujo anterógrado. Este tipo de dispositivo quizá proteja más frente a lesiones que se encuentran en un punto excesivamente distal del injerto de vena safena que impide su colocación o frente a lesiones de un injerto con una anastomosis en Y, en las que no resulta posible proteger las dos ramas con un único dispositivo distal, o cuando una lesión es tan estrecha que debe dilatarse antes para poder atravesarla con un dispositivo mayor. En el estudio Proximal Protection During Saphenous Vein Graft Intervention Using the Proxis Embolic Protection System (PROXIMAL) se comparó el dispositivo de oclusión proximal Proxis frente a un dispositivo de oclusión distal y un filtro embólico distal, y se observó que el dispositivo de oclusión proximal no era inferior a los dispositivos de protección embólica distal a la hora de prevenir los episodios cardíacos adversos mayores a los 30 días.[187] En la actualidad, la norma para tratar una lesión del IVS es la protección con dispositivos distales o proximales.

Intervención sobre una obstrucción crónica total

Las obstrucciones crónicas totales (OCT) constituyen un hallazgo angiográfico frecuente que explica del 15 al 30% de los cateterismos cardíacos.[188] De cualquier manera, la decisión clínica relativa a la medicación para la revascularización, la técnica de tratamiento de estos sujetos o incluso la posibilidad de abrir una OCT sigue siendo objeto de discusión.

Los estudios observacionales han señalado que la revascularización satisfactoria de una OCT comporta menos mortalidad a largo plazo[189-192] y una mejora de la función del ventrículo izquierdo (VI).[193,194] No se ha efectuado ningún estudio aleatorizado y, por tanto, no está claro si estos beneficios dependen de la propia revascularización o se trata de casos menos complejos que responden mejor a este tratamiento. Ciertas características de la OCT disminuyen la probabilidad de éxito, como las lesiones en el orificio de la bifurcación, las lesiones en lugares difíciles, un segmento oclusivo, una calcificación importante o las lesiones largas.[195] Además, los pacientes sin ningún síntoma clínico ni manifestación de miocardio no viable en el lugar de la OCT no se benefician demasiado de la revascularización. Por eso, hay que sopesar bastantes elementos antes de decidir si se revasculariza una OCT o no.

En conjunto, la tasa de respuesta inmediata a la intervención sobre una OCT es del 50 al 60% y los avances en la tecnología y la técnica han mejorado su aplicación. El mayor problema técnico durante la ICP de una obstrucción total es atravesar la obstrucción con una guía. Se han diseñado de manera específica algunas guías nuevas, que atraviesan las obstrucciones crónicas; se caracterizan por una rigidez variable de la punta y una mayor hidrofilia. Además, se han elaborado microcatéteres de perfiles bajos y recubrimientos hidrófilos que ayudan a traspasar la lesión. Cuando no se puede efectuar el paso por la vía anterógrada, una alternativa es el paso retrógrado de la lesión a través de la red colateral. Una vez que se atraviesa satisfactoriamente la lesión con la guía y se recanaliza, es preferible colocar una ELF, y no metálica, para reducir las tasas de reestenosis de estas lesiones complejas y largas. En el estudio Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries (PRISON) II se asignó al azar a 200 pacientes con OCT una endoprótesis liberadora de sirolimús o una endoprótesis metálica, y se observó que la primera reducía en grado significativo las tasas de reestenosis binaria en la endoprótesis a los 6 meses (7 frente a 36%; $P < 0{,}001$),[196] como reflejo del descenso significativo en la tasa de revascularización de la lesión diana a los 3 años (7 frente a 27%; $P < 0{,}001$).[197] Estos datos de unas tasas más bajas de revascularización de la lesión diana con la colocación de endoprótesis liberadoras de fármacos en OCT se han reproducido sistemáticamente en otros RCT, estudios observacionales y metaanálisis.[191,198-201]

Tratamiento de lesiones en la bifurcación

Las lesiones en bifurcaciones coronarias son relativamente comunes y dan cuenta del 15 al 20% de las intervenciones coronarias percutáneas.[202] Aunque tradicionalmente la revascularización de las lesiones de la bifurcación se asocia con peores tasas de respuesta inmediata y cifras más altas de reestenosis y trombosis que la de lesiones de otra localización, el uso de las endoprótesis liberadoras de fármacos y de técnicas específicas ha mejorado significativamente la respuesta.[203] En primer lugar, existen diversas estrategias para colocar la o las endoprótesis. Una posibilidad es colocar la endoprótesis en la rama principal de la bifurcación dañada y solo hacerlo en la rama lateral si subsiste una estenosis importante en dicha rama, de acuerdo con la angiografía, la ecografía intravascular o las mediciones de la reserva fraccionada de flujo; este es el *método provisional*. Otra alternativa es la planificación del *método con dos endoprótesis,* colocando una en el vaso principal y la otra en la rama lateral con alguna de las diferentes técnicas de cateterismo. Para este método de la doble endoprótesis se dispone de diversas técnicas, que dependen de la geometría anatómica de la bifurcación (p. ej., endoprótesis en T, pantalón *[culotte],* aplastamiento *[crush],* beso *[kissing];* fig. 11-2). Es verdad que ciertas características anatómicas pueden exigir la colocación de dos endoprótesis, por ejemplo un mayor daño de las ramas laterales o una gran zona del miocardio con riesgo, pero los pequeños estudios aleatorizados no han mostrado ninguna ventaja del tratamiento sistemático de las dos ramas con endoprótesis.[202,204-206] Es más, en un metaanálisis reciente de 1.553 pacientes se indicaba que la estrategia provisional podría asociarse a un menor riesgo de IM (RR: 0,53; IC al 95%: 0,37 a 0,78; $P = 0{,}001$).[207]

Si se planifica la estrategia provisional o la de dos endoprótesis, hay que saber que ninguna de ellas se adapta de manera ideal a todos los tipos de bifurcación; en una palabra, puede resultar difícil cubrir la lesión. Se han diseñado algunas endoprótesis exclusivas para bifurcaciones (es decir, una sola endoprótesis que se extiende tanto por el vaso principal como por la rama lateral) para mantener el acceso y cubrir toda la lesión.[208-214] Aunque los primeros estudios y registros con seres humanos sobre estos nuevos dispositivos parecen alentadores, se necesitan nuevas investigaciones para averiguar si mejorarán los resultados angiográficos y clínicos de los pacientes con lesiones en las bifurcaciones coronarias.

Avances en las técnicas de cateterismo

Vía transradial

Aunque la vía transradial para el cateterismo cardíaco se describió inicialmente a finales de los años cuarenta,[215] la ausencia de equipamiento idóneo impidió su difusión hasta hace bien poco. Recientemente, los catéteres guía diseñados específicamente para la vía radial, las fundas hidrófilas y los perfiles más bajos de las endoprótesis han permitido efectuar ICP con catéteres más pequeños (5 o 6 Fr), que simplifican el acceso a la arteria radial y la intervención. Además, los estudios, según los cuales la vía transradial reduce el sangrado y las complicaciones vasculares, han hecho de la arteria radial la vía preferida de acceso en muchos laboratorios de cateterismo de todo el mundo.

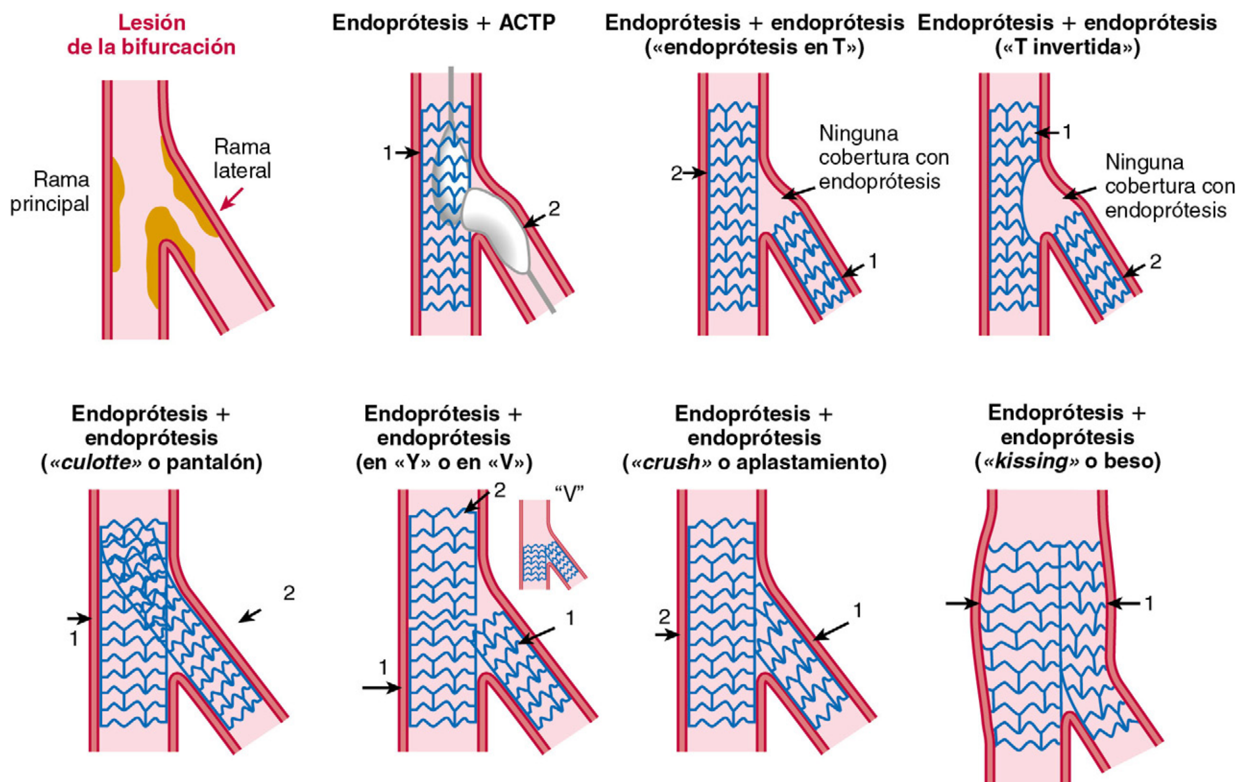


FIGURA 11-2 Técnicas para el tratamiento de las lesiones de la bifurcación. *ACTP,* angioplastia coronaria transluminal percutánea.

Cuando se evalúa el éxito de la vía transradial, hay que comparar los resultados de la intervención y clínicos con los de la vía transfemoral, mucho más común. Entre los profesionales muy experimentados en la vía radial no se han observado diferencias significativas en las tasas de éxito de la intervención al comparar la vía radial con la femoral[216] y, a medida que aumenta el volumen de casos transradiales del facultativo, las tasas de fracaso en el acceso a la vía y el tiempo total de la intervención descienden significativamente.[217] El estudio aleatorizado más amplio realizado hasta la fecha sobre las técnicas de acceso durante la ICP es el estudio recién publicado Radial Versus Femoral Access for Coronary Intervention (RIVAL), donde se aleatorizó una ICP sobre la vía radial o femoral a 3.507 sujetos sometidos a ICP. Los investigadores observaron que la vía radial se asociaba a una tasa significativamente menor de complicaciones en la vía y que no ocurría ninguna diferencia en la variable combinada de mortalidad, IM, accidente cerebrovascular o sangrado.[218] Es verdad que en algunos estudios observacionales amplios se ha reducido la mortalidad como consecuencia de la profilaxis del sangrado,[231,234,235] pero este beneficio no se reflejó en el estudio RIVAL, salvo dentro del subgrupo de pacientes que acudieron con un infarto agudo de miocardio.[218]

Soporte mecánico para la intervención coronaria percutánea de alto riesgo

Los dispositivos de soporte mecánico durante las intervenciones coronarias percutáneas se usan, con frecuencia, en dos situaciones clínicas: cuando se intervienen lesiones coronarias complejas, por ejemplo del tronco coronario izquierdo o de varios vasos de un enfermo con una función ventricular izquierda reducida, o en un infarto agudo de miocardio complicado con shock cardiógeno. El objetivo del soporte mecánico es prevenir o tratar la inestabilidad hemodinámica descargando el VI y reduciendo el consumo miocárdico de oxígeno. El balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA) es el dispositivo de soporte mecánico más utilizado, pero ahora se usan bastante dos dispositivos nuevos, el TandemHeart® y el dispositivo Impella LP2.5®.

El uso del BCIA en el IM complicado con shock cardiógeno se describió por primera vez en 1968.[219] Desde entonces, se ha propuesto en varios estudios retrospectivos que el BCIA se asocia a un descenso significativo de la mortalidad de este grupo de pacientes, sobre todo de los tratados con trombolíticos.[220-222] Estos datos han motivado que la inserción del BCIA los pacientes con shock cardiógeno en espera de revascularización constituya una indicación de categoría I, cuando no se aprecia mejora con la medicación.[223]

Los resultados de la profilaxis con el BCIA en las intervenciones percutáneas complejas de alto riesgo están algo menos claros. A pesar de los estudios observacionales iniciales, que respaldaban el uso profiláctico de los BCIA,[224-226] en un RCT reciente se ha cuestionado esta conclusión. En el estudio Balloon Pump Assisted Coronary Intervention Study (BCIS) 1 se aleatorizó a 301 pacientes con una función ventricular izquierda reducida y una enfermedad coronaria compleja y extensa para que recibieran el BCIA de forma electiva antes del cateterismo o solo el BCIA en caso de necesidad, durante la intervención. No se advirtió ninguna diferencia significativa en los episodios cardíacos adversos mayores en el momento del alta al comparar los dos grupos (15,2 frente a 16%; $P = 0,85$). Es más, en el estudio Counterpulsation Reduces Infarct Size Pre-PCI for Acute MI (CRISP-AMI) se detectó que el uso sistemático del BCIA por pacientes que habían acudido por infartos de la cara anterior con elevación de ST no marcaba ninguna diferencia significativa en el tamaño medio del infarto, de acuerdo con las imágenes de la resonancia magnética cardíaca (RM: 42,1% con el balón de contrapulsación frente a 37,5%; $P = 0,07$).[227]

A diferencia del BCIA, que reduce la poscarga y mejora la perfusión coronaria diastólica a través de la contrapulsación, los dispositivos TandemHeart® e Impella LP2.5® actúan como dispositivos percutáneos de ayuda al VI. A través de la vena femoral y de la punción transeptal, el dispositivo TandemHeart® se inserta en la aurícula izquierda, donde aspira la sangre oxigenada de esta cavidad hacia una bomba externa, con un flujo continuado de la sangre, que devuelve dicha sangre al sistema arterial a través de la arteria femoral. Este dispositivo está contraindicado entre pacientes con comunicaciones interventriculares, dado el riesgo de hipoxemia por el cortocircuito; aquellos con una insuficiencia aórtica grave, por la escasa perfusión subendocárdica, y los que sufren una enfermedad periférica grave, porque se precisan fundas de gran calibre para el uso del dispositivo. El TandemHeart® se ha mostrado más eficaz que el BCIA en pequeños estudios, pues ha mejorado el índice cardíaco y otras medidas hemodinámicas, como la presión de enclavamiento capilar pulmonar o la presión arterial media; sin embargo, no se detectaron diferencias significativas en la mortalidad

a los 30 días.[228,229] Es más, en un estudio se notificaron incrementos significativos de las complicaciones, por ejemplo isquemia y sangrado del miembro, entre los pacientes que habían recibido el dispositivo TandemHeart®.[228]

El modelo Impella LP2.5® es un balón de flujo axial que se coloca a través de la válvula aórtica en el VI (el acceso tiene lugar por la arteria femoral) y actúa después extrayendo la sangre del VI y bombeándola hacia la aorta ascendente, reduciendo el trabajo de este ventrículo. A pesar de que el acceso necesario es menor que con el catéter de TandemHeart®, el volumen expulsado por el dispositivo también es más bajo. El dispositivo Impella LP2.5® está contraindicado en casos de enfermedad periférica grave –de nuevo, por la necesidad de colocar fundas de gran calibre para insertar el dispositivo– y en los que sufren una estenosis o insuficiencia aórtica moderada o grave; los que presentan un trombo dentro del VI, pues cabe el riesgo de impulsar el trombo a través de las ramas aórticas, y los que sufren alguna enfermedad aórtica importante, del tipo de aneurisma o disección. En el estudio Efficacy Study of LV Assist Device to Treat Patients with Cardiogenic Shock (ISAR-SHOCK) se examinó a 26 pacientes con IM complicado con shock cardiógeno y se descubrió que el modelo Impella LP2.5® aumentaba más el índice cardíaco que el BCIA (0,49 frente a 0,11 l/min/m^2; $P = 0,02$), a pesar de que no había diferencias en la mortalidad o fracción de eyección a los 30 días entre ambos grupos.[230] De forma análoga, el modelo Impella LP2.5® se ha mostrado seguro durante las intervenciones coronarias percutáneas selectivas de alto riesgo de una cohorte de 20 pacientes.[231] El estudio Prospective, Multi-Center, Randomized Controlled Trial of the IMPELLA RECOVER LP 2.5 System Versus the Intra-Aortic Balloon Pump (IABP) in Patients Undergoing Non Emergent High Risk PCI (PROTECT II), donde se planeó la aleatorización del BCIA o del dispositivo Impella® a 654 pacientes sometidos a ICP electiva de alto riesgo, se detuvo hace poco al descubrir, en los análisis provisionales, que no se iban a alcanzar los criterios preespecificados de valoración.

Evaluación intravascular de la gravedad de la lesión

La evaluación angiográfica de la gravedad de la lesión coronaria ayuda de manera notable a decidir si se interviene sobre una lesión, sobre todo en el caso de una angina estable. La angiografía coronaria puede llevar a una estimación por exceso o por defecto del diámetro verdadero de la arteria coronaria.[232] Más aún, en caso de varias lesiones coronarias, es difícil saber cuál o cuáles de las lesiones son las responsables fundamentales de los síntomas isquémicos.[233] Por último, la angiografía por sí misma no muestra la relevancia fisiológica de la estenosis. Por eso, los cardiólogos intervencionistas se han centrado en otras técnicas, como la ecografía intravascular y las mediciones de la reserva fraccionada de flujo, que indican la gravedad de la lesión.

Los catéteres para la ecografía intravascular se basan en ondas ultrasónicas para visualizar los elementos de la pared arterial –*íntima, media* y *adventicia*– y la luz del vaso, que luego se mide en diferentes puntos para evaluar cualquier estenosis luminal. Esta técnica no proporciona una medición fisiológica de la isquemia, por lo que se emplea para el estudio de las lesiones coronarias intermedias y como guía durante las intervenciones programadas, por ejemplo para facilitar la colocación de la endoprótesis o de la angioplastia con balón[234,235] o para diagnosticar las causas de la reestenosis en la endoprótesis o de la trombosis de la endoprótesis.[236] Otra modalidad de imagen intravascular es la tomografía de coherencia óptica (TCO), cuyo uso se aprobó en EE. UU. en 2010. Este método proporciona una resolución axial mayor que la ecografía intravascular y podría ofrecer imágenes más nítidas del armazón de la endoprótesis y de su interacción con la placa y los bordes del vaso.[237]

Muchas lesiones angiográficas se encuentran en una etapa intermedia y su correlación con la isquemia no es demasiado clara. La reserva fraccionada del flujo (RFF) proporciona una medida de la importancia hemodinámica de una lesión angiográfica intermedia. Esta reserva constituye la relación entre el flujo por una lesión estenótica y el flujo teórico por ese mismo vaso, si no existiera la estenosis, y se mide como el cociente entre las presiones medias simultáneas obtenidas durante la infusión intravenosa de adenosina en comparación con las presiones distal a la lesión y en la aorta. Los valores de RFF inferiores a 0,75-0,8 se han asociado con isquemia coronaria.[238-240] En el estudio Fractional Flow Reserve Versus Angiography in Multivessel Evaluation (FAME), se asignó al azar ICP guiada por angiografía únicamente o la combinación de mediciones RFF y angiográficas a 1.005 pacientes con enfermedad de varias arterias coronarias. La ICP del grupo guiado por la RFF se reservó a las lesiones con una RFF inferior a 0,8. Tras un seguimiento de 1 año, los pacientes intervenidos bajo guía de la RFF habían experimentado una tasa significativamente menor de la variable principal –una combinación de muerte, IM y nueva revascularización[241]–, hallazgo que se confirmó en el seguimiento realizado a los 2 años.[242] De estos resultados, bastante definitivos, se desprende que la RFF debería utilizarse más a la hora de evaluar la gravedad de la lesión y mejorar el método de tratamiento de la enfermedad de varias arterias coronarias.

Avances en la cirugía de revascularización coronaria

Se han efectuado múltiples avances recientes en la cirugía de revascularización coronaria, con modalidades menos invasivas, como la cirugía sin circulación extracorpórea y la cirugía con accesos más pequeños. Al mismo tiempo, se ha aportado información complementaria del campo de los conductos arteriales, como alternativas a los injertos de derivación con la vena safena. Por último, se está iniciando el estudio de las técnicas híbridas de revascularización, que combinan las modalidades de la cardiología intervencionista con la cirugía cardíaca. En esta sección se describen los avances teóricos y tecnológicos efectuados en estos campos.

Cirugía de revascularización coronaria mínimamente invasiva

Muchos de los avances en la cirugía de revascularización coronaria del último decenio obedecen a modificaciones de la cirugía convencional de revascularización coronaria y corresponden al campo extenso de la revascularización coronaria mínimamente invasiva. En el contexto de la cirugía cardíaca, el concepto *mínimamente invasivo* posee más acepciones que en otras especialidades quirúrgicas. Contrariamente a otras disciplinas quirúrgicas, en las que el carácter invasivo de un procedimiento se define sobre todo por el tamaño de las incisiones, en la cirugía cardíaca cabe modificar dos grados de «invasión», como mínimo. El traumatismo somático del acceso se puede modificar con incisiones más pequeñas o que supongan una separación esternal menor (o nula). Otra posibilidad es modificar la invasión fisiológica, efectuando la intervención sin circulación extracorpórea ni parada cardiopléjica. Al menos, en teoría, ello modificaría el grado de alteración fisiológica que provoca la intervención.

El semblante de la cirugía de revascularización coronaria ha variado con las innovaciones en estos dos campos y se esperan cambios constantes, conforme aparezcan nuevos avances tecnológicos. Esta sección del capítulo describe el espectro de la cirugía mínimamente invasiva (CMI) y los datos recientes asociados a cada modalidad.

INJERTO DE DERIVACIÓN ARTERIAL CORONARIA SIN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

En los años sesenta se describió, por primera vez, la cirugía de revascularización coronaria, que no incluía la circulación extracorpórea;[243,245] sin embargo, esta se erigió pronto en referencia. El uso de la circulación extracorpórea con protección miocárdica proporcionó un campo quirúrgico inmóvil y exangüe que creaba condiciones más idóneas para construir anastomosis coronarias, suturadas a mano. Por esta razón, durante decenios, la referencia para la cirugía de revascularización coronaria era la colocación de un injerto de derivación bajo parada cardiopléjica y circulación extracorpórea a través de una esternotomía media.[243]

Durante la colocación del IDAC con la circulación extracorpórea se canulan la aorta y los componentes venosos, de ordinario las venas cava superior e inferior o la aurícula derecha, para su conexión a la bomba del circuito extracorpóreo. La máquina drena la sangre venosa a través de un tubo de cloruro de polivinilo (PVC) y la bombea por un oxigenador hacia el árbol arterial sistémico. Se pinza la aorta ascendente y se detiene el corazón con una solución cardiopléjica. La bomba mantiene la perfusión al cuerpo, mientras el corazón está parado (fig. 11-3).[246]

Como la derivación arterial coronaria tiene lugar en la superficie del corazón y no es necesario abrirlo, no hay ninguna razón teórica para efectuar la operación con el corazón parado. El diseño de estabilizadores, que fijan la parte del epicardio donde se crea la anastomosis, y los retractores especializados fabricados a finales de los años noventa

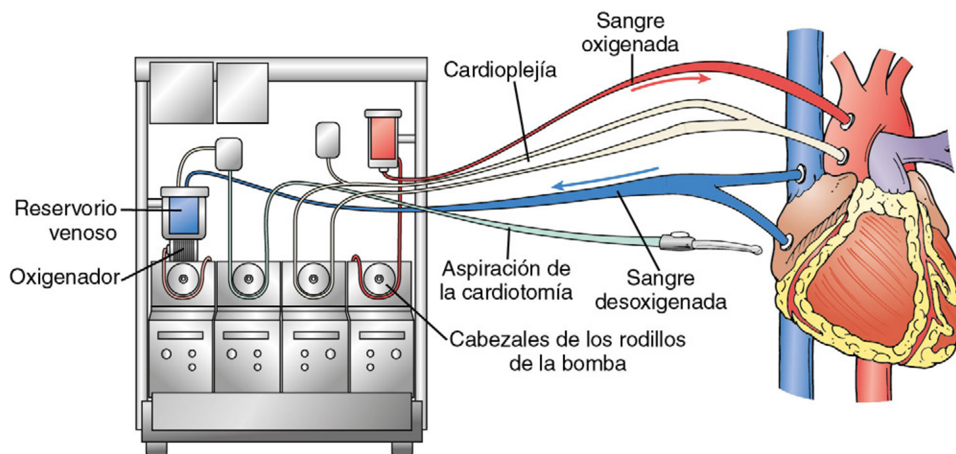


FIGURA 11-3 Durante la circulación extracorpórea, la aorta y el sistema venoso, en este caso las venas cavas superior e inferior, se canulan y se conectan a una bomba extracorpórea. La sangre venosa, así como la sangre del campo recogida mediante aspiración de la cardiotomía se drena al reservorio venoso del equipo de circulación extracorpórea a través de un tubo de cloruro de polivinilo, se pasa por un oxigenador y se bombea al árbol arterial sistémico. Se pinza la aorta ascendente y el perfusionista, que utiliza la bomba, detiene el corazón con una solución cardiopléjica. Mientras el corazón está parado, la bomba mantiene la perfusión de todo el cuerpo.

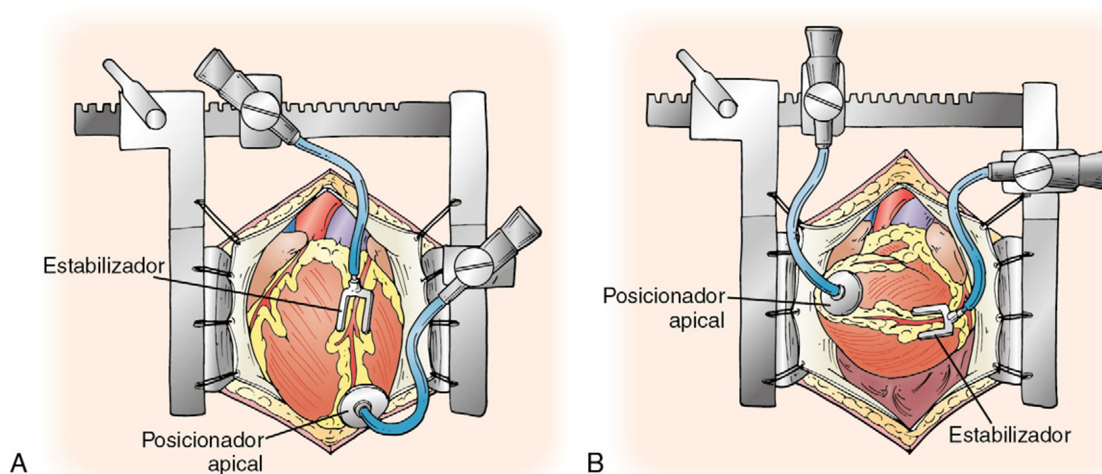


FIGURA 11-4 Cirugía de revascularización coronaria con circulación extracorpórea, practicada a través de esternotomía media. Durante la intervención se deja que el corazón lata y continúe en su estado funcional habitual. Se utiliza un dispositivo de posicionamiento apical para poder exponer el vaso diana de forma óptima y se coloca un estabilizador para fijar la arteria coronaria diana. **A.** Se muestra la posición característica para colocar un injerto de derivación en la arteria descendente anterior izquierda. **B.** Posición para la derivación de la obtusa marginal.

cambiaron el panorama de esta intervención y facilitaron la aplicación técnica de la revascularización arterial coronaria sin circulación extracorpórea.[243] Esta última modalidad se aplica con diversas vías de abordaje quirúrgico, desde la esternotomía media completa tradicional hasta un método robótico y totalmente endoscópico. Seguidamente se describe la gama completa de incisiones y vías de acceso.

En su encarnación más sencilla, la esternotomía media completa facilita el acceso para la cirugía de revascularización coronaria sin circulación extracorpórea. Durante la derivación, el corazón mantiene su estado habitual de latido y aporta la perfusión sistémica. Se utilizan retractores especializados y dispositivos estabilizadores para exponer las arterias coronarias obstruidas mientras se crean las anastomosis convencionales suturadas a mano (fig. 11-4).

En la operación sin circulación extracorpórea, la colocación del corazón acarrea el riesgo de una obstrucción parcial del aflujo venoso, puesto que se modifican los ángulos del corazón, con relación a las venas cavas, para exponer las paredes lateral e inferior del corazón. El equipo de anestesia interviene de manera activa y determinante, manteniendo la estabilidad hemodinámica durante estas maniobras.[243] El acceso a las arterias coronarias y su estabilización en este entorno son los factores críticos que determinan la dificultad de la intervención y quizá el resultado técnico (es decir, la permeabilidad de las anastomosis).[246]

Como se ha mencionado más arriba, la cirugía de revascularización coronaria sin circulación extracorpórea supone una tentativa para disminuir el carácter invasivo de la intervención, es decir, para alterar lo menos posible la fisiología. El uso de la circulación extracorpórea y de la parada cardiopléjica ejerce multitud de efectos diferentes y comporta muchas posibles complicaciones, si bien la mayoría de los enfermos lo toleran sin efectos adversos clínicos.[247] El uso de la circulación extracorpórea entraña una alteración de las cascadas inflamatoria y de la coagulación; la producción y liberación de microémbolos; variaciones en la perfusión de los órganos regionales, hemodilución e hipotermia, y alteraciones del equilibrio acidobásico. Estas alteraciones se deben, al menos en parte, a la exposición de toda la volemia del paciente a las superficies no endoteliales de la bomba y a los componentes situados en el campo quirúrgico. Con la exposición a las sustancias extrañas de la bomba puede aparecer una intensa reacción inflamatoria generalizada que, a veces, ocasiona una disfunción neurológica, renal o pulmonar.[247]

Los efectos nocivos de la circulación extracorpórea se han investigado ampliamente en los últimos tres decenios, si bien la evidencia, limitada, sigue indicando que la cirugía sin circulación extracorpórea proporciona ventajas importantes sobre la cirugía con circulación extracorpórea que ya, de por sí, se asocia a una morbilidad y mortalidad bajas.[248] Las primeras series apreciables de cirugía de revascularización

coronaria sin circulación extracorpórea las notificó Buffolo en 1989;[248] desde entonces se han efectuado numerosos estudios comparativos entre la cirugía con y sin circulación extracorpórea basados en diseños tanto prospectivos como retrospectivos, al igual que varios metaanálisis para intentar averiguar la superioridad de una técnica sobre la otra.

En los primeros diez años del siglo XXI se documentaron la seguridad y la eficacia de la operación sin circulación extracorpórea en diversos RCT,[247] relativamente pequeños, en los que la técnica no redujo la mortalidad; no obstante, en muchos de estos estudios se obtuvieron tasas menores de transfusión de sangre, disminución del tiempo de conexión al respirador y acortamiento de la estancia en el hospital y en la unidad de vigilancia intensiva (UVI).[247] Dicho esto, estos beneficios acarrearon un coste. En los primeros RCT no parecía haber ninguna diferencia en la permeabilidad del injerto a corto o largo plazo, tras comparar la cirugía de revascularización con y sin circulación extracorpórea; no obstante, se han suscitado dudas acerca de la integridad de la revascularización en la operación sin circulación extracorpórea.[247] Se ha realizado un metaanálisis reciente con todos los datos de los RCT anteriores a 2007, y los autores concluyeron que estos datos revelan un descenso del riesgo de fibrilación auricular postoperatoria con la operación sin circulación extracorpórea, pero no se detecta ningún beneficio significativo para la mortalidad, los infartos de miocardio, los accidente cerebrovascular y la necesidad de una nueva revascularización coronaria.[249]

Desde este metaanálisis, el RCT más amplio en ese campo se llama Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY). En él se asignó la operación de revascularización coronaria con circulación extracorpórea o sin ella a 2.203 pacientes programados para una cirugía de revascularización urgente o electiva y cuya mortalidad y complicaciones se vigilaron al cabo de 30 días y de 1 año.[250] A los 30 días, no aparecieron diferencias significativas entre una y otra modalidad, a juzgar por la mortalidad (1,6 frente a 1,2% con la cirugía con circulación extracorpórea frente a la cirugía sin circulación extracorpórea, respectivamente; $P = 0{,}47$) o para la combinación de muerte, nueva revascularización o IM (7 frente a 5,6%, respectivamente; $P = 0{,}19$). De manera análoga no hubo diferencias en los demás resultados de interés clínico, como accidente cerebrovascular, parada cardíaca, insuficiencia renal con necesidad de diálisis, necesidad de reintervención o necesidad de nuevo soporte mecánico. La mortalidad por todas las causas al cabo de 1 año no difirió de manera significativa entre los grupos (4,1 frente a 2,9% con la cirugía sin circulación extracorpórea frente a la cirugía con ella, respectivamente; $P = 0{,}15$); sin embargo, la mortalidad de origen cardíaco aumentó significativamente durante la operación sin circulación extracorpórea, en comparación con la cirugía con circulación extracorpórea, al cabo de 1 año (2,7 frente a 1,3%; $P = 0{,}01$). Es más, se halló un incremento anual significativo de la variable primaria combinada de muerte, nueva revascularización e IM en el grupo operado con circulación extracorpórea (9,9 frente a 7,4%; $P = 0{,}04$). Los resultados neuropsicológicos se parecieron en ambos grupos al cabo de 1 año, pero la permeabilidad del injerto había disminuido en el grupo sin circulación extracorpórea, a pesar de que se había efectuado una evaluación incompleta de la misma; para el estudio de imagen durante el estudio se dispuso tan solo de un subgrupo.

El estudio ROOBY no está exento de limitaciones; en concreto en este estudio se advirtió una tasa de conversión superior a la habitual (12,4 en ROOBY frente a 8% en los metaanálisis)[251] desde la cirugía sin circulación extracorpórea hasta la cirugía con ella; esta cuestión ha suscitado dudas en torno a la experiencia de los profesionales implicados,[252] pues el 55% de las operaciones de revascularización coronaria sin circulación extracorpórea corrieron a cargo de médicos residentes en el estudio ROOBY. Esta tasa alta de cruzamiento podría asimismo haber contribuido a las cifras de muerte y a las complicaciones en el grupo del estudio ROOBY sometido a cirugía sin circulación extracorpórea, porque los pacientes que experimentaron un cruce terapéutico fueron analizados (correctamente) según la intención de tratar en el grupo operado sin circulación extracorpórea, es decir, se les analizó dentro del grupo al que fueron aleatorizados, aun cuando no se hubieran sometido a la cirugía sin circulación extracorpórea sino que hubieran sido operados con circulación extracorpórea después de una conversión no prevista. Más aún, se ha comprobado que la conversión a la cirugía con circulación extracorpórea incrementa el riesgo de mortalidad y complicaciones graves entre los pacientes inicialmente programados para una operación sin circulación extracorpórea.[251] Otro elemento importante para interpretar el estudio ROOBY, en el contexto de toda la evidencia conocida, se refiere a que en el citado estudio solo se incluyó a varones y se descartó a los pacientes de alto riesgo. Los datos observacionales indican que la operación sin circulación extracorpórea puede ayudar sobremanera a las mujeres, los ancianos y aquellos con comorbilidad,[253] por lo que en el estudio ROOBY se habría excluido a los pacientes que, en principio, más se benefician de la operación.

La utilidad de la cirugía de revascularización coronaria sin circulación extracorpórea sigue suscitando controversia y es uno de los interrogantes abiertos más importantes en la cirugía cardíaca; los conocimientos que se tienen de esta operación de revascularización coronaria continuarán, desde luego, evolucionando con el paso del tiempo. Se precisan nuevos estudios para delimitar más a fondo las ventajas de la revascularización coronaria con y sin circulación extracorpórea.

REVASCULARIZACIÓN CORONARIA CON UN ACCESO PEQUEÑO

El resto de esta sección se dedica a las técnicas de revascularización coronaria en las que se efectúa una incisión distinta a la esternotomía media convencional, y se usa, o no, la circulación extracorpórea (tabla 11-6). Se comenta el grado de revascularización que se puede alcanzar con cada intervención, tanto sobre uno como sobre varios vasos, al igual que parte de la literatura médica conocida sobre los resultados de estas técnicas.

Derivación arterial coronaria directa y mínimamente invasiva

El término *derivación arterial coronaria directa y mínimamente invasiva* (DACDMI), también conocido como *injerto de derivación de un vaso bajo visión directa y con una pequeña toracotomía* (SVST), es una intervención, en la que se efectúa una incisión de toracotomía limitada, anterior y medial para la extracción, bajo visión directa, de la arteria mamaria interna izquierda (AMII) y la creación de una anastomosis entre la AMII y una arteria coronaria.[254] La técnica se realiza sin circulación extracorpórea y requiere el uso de un estabilizador, que se puede colocar directamente a través de la incisión quirúrgica o a través de una incisión diferente de un puerto endoscópico. Para poder extirpar la arteria mamaria interna (AMI) con esta incisión, se precisa un retractor especializado de la pared torácica, al igual que la desarticulación costal o la extirpación del cartílago (fig. 11-5). Más aún, ante las dificultades para acceder a las caras lateral y posterior del corazón batiente, la revascularización coronaria con este método se limita a la derivación hacia la arteria descendente anterior izquierda (DA) o sus ramas diagonales situadas en la cara anterior.

A mediados de los años noventa se reintrodujo la DACDMI que había descrito originalmente Kolessov en 1965. En muchos centros estadounidenses y europeos se adoptó enseguida esta técnica, después de su reintroducción, y en muchas de las primeras series se observó que reducía la estancia, en comparación con la cirugía de revascularización coronaria convencional, disminuía el uso de los recursos, adelantaba el retorno a la actividad plena, reducía los requerimientos transinfusionales y comportaba una excelente permeabilidad del injerto.[255] Cuando se compara frente a la derivación arterial coronaria de un vaso, sin circulación extracorpórea, los datos son más limitados; no obstante, en los pequeños estudios se señala que los períodos de ventilación mecánica y la estancia hospitalaria total disminuyen cuando se aplican la técnica directa y mínimamente invasiva.[256] Así, en un reciente informe europeo, Holzhey et al. describieron su experiencia con 1.347 operaciones mínimamente invasivas.[257] Este grupo de Leipzig señaló una tasa de conversión a la esternotomía del 1,7%, una tasa de mortalidad postoperatoria del 0,8% y una tasa de accidente cerebrovascular perioperatorio del 0,4%. Las angiografías postoperatorias sistemáticas revelaron una permeabilidad temprana del injerto del 95,6% con una tasa de reintervención del vaso diana del 4,1% a corto plazo. Las angiografías ($n = 350$) obtenidas a los 6 meses revelaron una permeabilidad del injerto del 94,3%. Las técnicas de DACDMI también han surtido efecto para la reoperación,[258] y hay cierta evidencia de que este método de revascularización coronaria reduce la mortalidad operatoria de estos pacientes de alto riesgo.

El principal inconveniente de la técnica DACDMI es que la amplia retracción de la pared torácica, necesaria para obtener la AMII, puede dificultar seriamente el control del dolor en el postoperatorio inmediato.[254] Aun con incisiones menores, los problemas de dolor postoperatorio

TABLA 11-6 Cirugía de revascularización coronaria con un acceso pequeño

TÉCNICA	DESCRIPCIÓN	VASOS DERIVADOS	CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA	NÚMERO TRATADO SEGÚN LA LITERATURA MÉDICA
LAST, DACDMI, SVST	Para la obtención bajo visión directa de la AMI y la creación de una anastomosis entre la AMI y la arteria coronaria, sin circulación extracorpórea, se usa una incisión anterior limitada de toracotomía media.	Un solo vaso (AMII-DA o AMII-diagonal) en más ocasiones que varios (bilateral)	No	~5.000[300]
Endo-DACA; DACAP; DACDMI asistida por robot, toracoscópica o asistida por vídeo	La AMI se obtiene mediante toracoscopia o con el robot a través de incisiones de puertos pequeños creando la anastomosis bajo visión directa por vía de una minitoracotomía con separación costal mínima.	Un solo vaso (AMII-DA o AMII-diagonal) en más ocasiones que varios (bilateral)	Sin circulación extracorpórea en más ocasiones que con ella	~1.000[301,302]
DAC-TAL, MVST	Para obtener la AMII y la AMID bajo visión directa con un acceso mayor al corazón y poder aplicar la derivación en todos los territorios, bajo visión directa con una sola incisión, se aplica una incisión más amplia de toracotomía en el lado izquierdo.	Todos los territorios	Sin circulación extracorpórea en más ocasiones que con ella	<1.000[262,303]
IDACMI	Se aplica una toracotomía más lateral que para la DACDMI tradicional con un retractor giratorio especializado que facilita la extracción de AMI a través de la toracotomía con dos incisiones de puertos para el estabilizador epicárdico y el posicionador apical. La derivación de varias arterias coronarias sin circulación extracorpórea se lleva a cabo a través de pequeñas incisiones.	Todos los territorios	No	~500[261]
DACTE-PC, DACTE-CB, DACTE	La AMI se obtiene con un robot y la anastomosis se crea también con el robot dentro del cuerpo.	Territorio anterior en más ocasiones que la intervención sobre varios vasos	Con circulación extracorpórea en más ocasiones que sin ella	<500[272,301]

AMI, arteria mamaria interna; *AMID,* arteria mamaria interna derecha; *AMII,* arteria mamaria interna izquierda; *CB,* corazón batiente; *DA,* arteria descendente anterior izquierda; *DAC-TAL,* derivación arterial coronaria con toracotomía anterolateral; *DACAP,* derivación arterial coronaria con acceso por puerto; *DACDMI,* derivación arterial coronaria directa y mínimamente invasiva; *DACTE,* derivación arterial coronaria totalmente endoscópica; *Endo-DACA,* derivación arterial coronaria atraumática endoscópica; *IDACMI,* injerto de derivación arterial coronaria mínimamente invasiva; *LAST,* injerto de derivación bajo visión directa con pequeña toracotomía anterior izquierda; *MVST,* injerto de derivación de varios vasos bajo visión directa con una pequeña toracotomía; *SVST,* injerto de derivación de un vaso bajo visión directa con pequeña toracotomía; *PC,* parada cardíaca;

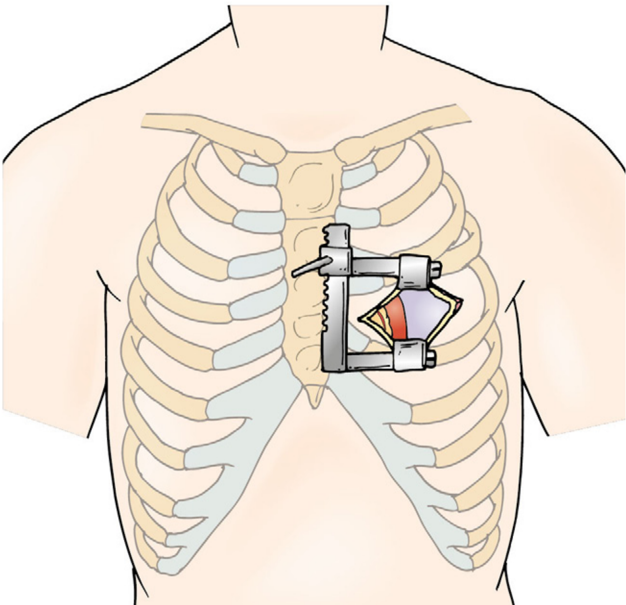


FIGURA 11-5 Injerto de derivación arterial coronaria a través de pequeña toracotomía. Para la cosecha de la arteria mamaria interna izquierda (AMII) bajo visión directa y la creación de una anastomosis de la AMII con una arteria coronaria anterior o anterolateral se emplea una incisión de toracotomía anterior limitada. Dadas las dificultades para el acceso a las caras lateral y posterior del corazón batiente durante esta técnica, la revascularización coronaria se limita a la derivación de la arteria descendente anterior izquierda o de sus ramas diagonales situadas en la cara anterior. Para poder extraer la arteria mamaria interna a través de esta incisión, se precisa la desarticulación costal o la extirpación del cartílago y un retractor especial de la pared torácica.

han contribuido a reducir la popularidad de esta intervención tras su introducción original. Sin embargo, algunos centros, con pericia en esta técnica, siguen aplicándola en un elevado número de casos y obteniendo excelentes resultados.

Derivación coronaria directa y mínimamente invasiva por toracoscopia

Para intentar evitar la retracción torácica característica de la técnica DACDMI estándar, se han ideado otros abordajes para la cosecha de la AMII. En la DACDMI asistida por vídeo se recoge la AMII por toracoscopia a través de pequeñas incisiones por los puertos de acceso. La anastomosis entre la AMII y la DA se crea a través de una minitoracotomía con separación costal mínima. Conviene señalar que la cosecha toracoscópica de la AMII exige la insuflación de la cavidad torácica y que es necesario explorar en el preoperatorio la capacidad del paciente para tolerar una ventilación pulmonar disminuida durante la operación.[254]

La serie más amplia sobre DACDMI toracoscópicas la publicaron Vassiliades et al. en 2007, que denominaron esta modalidad *derivación arterial coronaria atraumática endoscópica* (endo-DACA). Este grupo obtuvo una tasa de conversión a la esternotomía o toracotomía del 3,6%, una tasa de mortalidad postoperatoria del 1% (frente a la tasa de mortalidad predicha por la STS National Database del 2,7% a los 30 días) y una tasa de accidente cerebrovascular del 0,3%. Es más, estos autores indicaron que la tasa de permeabilidad de la anastomosis AMII-DA oscilaba entre el 95 y el 98,5% tras un seguimiento medio de 18 meses. La estancia media en la UCI representó 11,2 ± 9,9 h, y la estancia hospitalaria media, 2,4 ± 1,3 días.[259]

Sin duda, gracias a la necesaria pericia toracoscópica que se requiere para obtener la AMII con esta modalidad, cuya curva de aprendizaje se estima en 25 a 50 casos para el dominio de la técnica, la DACDMI toracoscópica no ha obtenido una acogida amplia por ahora. La DACDMI asistida por robot supone una alternativa a la vía toracoscópica y se

expondrá a continuación junto con otras técnicas robóticas de revascularización.

Técnicas mínimamente invasivas para tratar la enfermedad de varios vasos

Como se ha expuesto con anterioridad, las DACDMI suelen restringirse a las derivaciones AMII-DA o a AMII-rama diagonal únicamente. Las ventajas de este método se pueden expandir a los pacientes con enfermedad de varios vasos si se asocia la DACDMI con la ICP de lesiones situadas en las caras posterior y lateral del corazón a través de una intervención híbrida (se expone a continuación). Sin embargo, este método híbrido solo se puede aplicar si estas lesiones son tributarias de la ICP, lo que ha llevado a algunos cirujanos a crear otras alternativas mínimamente invasivas para los casos con enfermedad de varios vasos.

Se ha descrito el empleo de DACDMI bilateral con minitoracotomías anteriores bilaterales (de posición medial), combinadas con la cosecha bilateral de la AMI bajo visión directa y conductos de la arteria radial,[260] pero los resultados no se han evaluado en estudios amplios. El uso de la cosecha toracoscópica bilateral de la AMI, seguido de la toracotomía anterior derecha para la derivación de los territorios de la arteria coronaria derecha y de la descendente anterior izquierda también está descrito. Sin embargo, debe advertirse de que, si se utiliza esta técnica, se precisa una toracotomía bilateral para alcanzar los vasos posterolaterales y, de que no resulta posible derivar la rama interventricular posterior.[261]

Asimismo, se han notificado técnicas consistentes en una sola toracotomía para tratar la enfermedad de varios vasos. Una de las técnicas, denominada *derivación arterial coronaria mediante toracotomía anterolateral* (DAC-TAL), se basa en una toracotomía izquierda más amplia. Gracias a esta incisión es posible obtener, bajo visión directa, la AMII y la arteria mamaria interna derecha (AMID) y derivar todos los territorios del corazón. Además, se puede proceder a la canulación central, ya que la incisión más amplia incrementa la exposición. Esta técnica no ha gozado de mucha popularidad, pero se ha utilizado en centros selectos con resultados aceptables. De acuerdo con una serie de 255 pacientes operados de esta manera, todos obtuvieron una revascularización completa y no hubo ninguna conversión a la circulación extracorpórea. Las tasas de mortalidad y accidente cerebrovascular en esta serie representaron el 1,2 y el 0,8%, respectivamente, y el 65,1% de los pacientes recibieron el alta en las primeras 48 h de la DAC-TAL.[262]

La modalidad mínimamente invasiva más reciente para tratar la enfermedad de varios vasos se introdujo en 2005 y se conoce como *IDAC mínimamente invasiva* (IDACMI)[261] o *injerto de derivación de varios vasos bajo visión directa con una pequeña toracotomía* (MVST).[263] En este caso, se efectuó una toracotomía más lateral que en la DACDMI tradicional. El retractor giratorio especializado permite obtener la AMII a través de la toracotomía y las dos incisiones para los puertos facilitan el uso de un estabilizador epicárdico y de un posicionador apical (fig. 11-6). Utilizando la combinación de la posición de la incisión de acceso, el estabilizador epicárdico y el posicionador apical, es posible derivar, con esta técnica, todos los territorios del corazón. La técnica se realiza sin circulación extracorpórea y no precisa ningún equipo toracoscópico ni robótico; se trata, en esencia, de una derivación arterial coronaria sin circulación extracorpórea para tratar varios vasos a través de pequeñas incisiones.

En una serie sobre 450 pacientes tratados en dos centros a lo largo de 3,5 años, publicada recientemente, se obtuvieron resultados alentadores con esta técnica. Los autores indicaron que la tasa de mortalidad era del 1,3% y la de accidente cerebrovascular de un 0,4%. El 95% de los enfermos obtuvo una revascularización completa. No se indicó ningún dato angiográfico sobre la permeabilidad del injerto pero, tras un seguimiento medio de 19 meses, solo el 3% de los pacientes habían precisado una ICP. Las tasas de conversión a la esternotomía y a la intervención con circulación extracorpórea (a través de canulación periférica) alcanzaron el 3,8 y el 7,6%, respectivamente. Vale la pena señalar que este informe contenía toda la experiencia de estos centros con esta técnica, incluida la inicial. Los autores consideran que, por lo tanto, esta técnica se puede aplicar y elaborar sin una curva de aprendizaje importante.

Los partidarios de esta técnica afirman que se encuentra accesible para todos los cirujanos cardíacos, pues la intervención no requiere la infraestructura costosa y el material desechable de las técnicas robótica o toracoscópica.[263] Se precisan más datos para evaluar en profundidad esta nueva intervención, pero podría resultar prometedora como modalidad quirúrgica mínimamente invasiva, fácil de propagar, entre los pacientes con enfermedad de varios vasos.

Revascularización asistida por robot

Los sistemas de cirugía robótica consisten en telemanipuladores, y el cirujano procede al control remoto de los microinstrumentos desde una consola. El más usado es el sistema da Vinci S, que traslada imágenes tridimensionales de alta definición al cirujano a través de la consola; los sensores registran los movimientos de los dedos y la muñeca del cirujano, que se traducen (sin temblor) en movimientos de los microinstrumentos situados en el campo.

El robot da Vinci fue aprobado para la cirugía cardíaca en 2002 y, en la actualidad, se han efectuado cerca de 1.700 operaciones cardíacas robóticas en EE. UU.; la mayoría de ellas tiene lugar en un número reducido de centros. La cifra de intervenciones está aumentando en un 25% al año (~400 casos) pero, en estos momentos, supone una fracción diminuta del total de las intervenciones de cirugía cardíaca que se realizan cada año.[264]

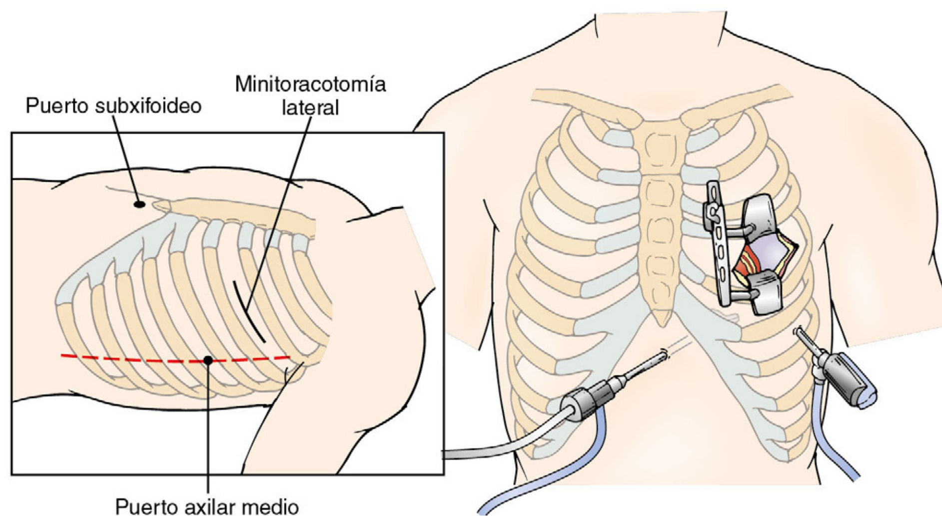


FIGURA 11-6 La cirugía del injerto de derivación arterial coronaria mínimamente invasiva recurre a una toracotomía más lateral que la derivación lateral coronaria directa y mínimamente invasiva tradicional. Se puede utilizar un retractor giratorio especializado para la cosecha de la arteria mamaria interna izquierda a través de la toracotomía (no se ilustra) y crear dos incisiones para los puertos por donde entran el estabilizador epicárdico y el posicionador apical, respectivamente. Entre la posición de la incisión de acceso, el estabilizador epicárdico y el posicionador apical es posible derivar, con esta técnica, todos los territorios del corazón.

El uso de robots para la cirugía cardíaca mínimamente invasiva perseguía evitar algunas de las limitaciones de la toracoscopia. Así, los instrumentos toracoscópicos brindan tan solo cuatro grados de libertad, lo que resulta insuficiente para la finura que exige la cirugía cardíaca. Los instrumentos de vástago largo están sometidos al efecto del fulcro, y sobre los puertos se pueden ejercer fuerzas de cizallamiento que contribuyen al dolor postoperatorio por el traumatismo de los nervios intercostales. Además, las imágenes del campo quirúrgico de los sistemas de cirugía torácica actuales son bidimensionales; la falta de percepción de la profundidad puede alterar el resultado quirúrgico en situaciones delicadas.[265]

Se pueden emplear sistemas de cirugía robótica de distinta manera para la revascularización coronaria. Las intervenciones abarcan el espectro de la DACDMI robótica (cosecha robótica de la AMI con anastomosis, suturada a mano, a través de toracotomía anterior o esternotomía) a la revascularización completamente intratorácica (cosecha de AMI y creación de la derivación) efectuada exclusivamente mediante pequeñas incisiones para los puertos, con el uso de cirugía extracorpórea, o no.

La primera aplicación de la tecnología robótica para la revascularización coronaria, que tuvo lugar entre finales de los años noventa y los primeros del siglo XXI recapituló la importancia de la toracoscopia para la DACDMI asistida por toracoscopia que se expuso más arriba. En concreto, se procedió a la cosecha de la AMI asistida por robot y luego a una sola anastomosis anterior, suturada a mano, a través de una pequeña toracotomía sin circulación extracorpórea. Si se compara con la derivación arterial coronaria de un vaso, sin circulación extracorpórea, la DACDMI asistida por robot comporta una estancia hospitalaria más corta y adelanta el retorno laboral.[266] Al igual que ocurre con la DACDMI asistida por toracoscopia, la técnica asistida por robot se ha descrito también como uno de los componentes esenciales de las revascularizaciones híbridas (expuestas más adelante).

Recientemente se ha caracterizado la cosecha de la AMI bilateral (AMIB) asistida por robot, combinada con una pequeña toracotomía o un abordaje transabdominal para crear las anastomosis y tratar, con buenos resultados, la enfermedad de varios vasos. Así, en la serie de Subramanian sobre 30 pacientes (número medio de injertos: 2,6), se extubó en la mesa de quirófano al 97% de los pacientes sometidos a revascularización de varios vasos asistida por robot y el 77% recibió el alta a las 48 h. En esta serie no se produjeron muertes y solo dos enfermos precisaron un reingreso y uno la conversión a la esternotomía.[267] La serie más amplia, de un mismo centro, sobre revascularización coronaria de varios vasos asistida por robot es la de Srivastava et al. En su serie sobre 150 pacientes sometidos a la cosecha bilateral de la AMI asistida por robot y a una pequeña toracotomía para las anastomosis suturadas a mano, el grado planificado de revascularización arterial se completó en 148 pacientes. El número medio de injertos arteriales por paciente representó 2,6 ± 0,8. Los autores observaron que podrían alcanzar todas las arterias coronarias en forma de AMIB *in situ* o de injertos combinados con venas safenas; las tasas de mortalidad, accidente cerebrovascular, IM e infección de la herida representaron el 0%. La estancia postoperatoria media en esta serie llegó a 3,6 ± 2,9 días.[268]

Contrariamente a otras técnicas mínimamente invasivas, la *derivación arterial coronaria totalmente endoscópica* (DACTE) no implica el uso de incisiones mayores que los puertos (fig. 11-7). Esta técnica se ha descrito con y sin circulación extracorpórea. Caracterizada inicialmente en 1998, los partidarios de esta intervención citan el traumatismo quirúrgico mínimo y la recuperación rápida como las ventajas principales. La cicatrización se reduce, en comparación con las técnicas de minitoracotomía, y no se precisa la separación costal, lo que da lugar a un traumatismo mínimo de los nervios intercostales y a menos dolor postoperatorio. Las series de los primeros años del siglo XXI revelaban estancias hospitalarias cortas, retornos rapidísimos de los pacientes a la actividad plena después de la operación e infecciones rarísimas de la herida torácica profunda, ya que la exposición del campo quirúrgico al ambiente era mínima.[269] Se ha propuesto que las personas obesas se benefician más de la DACTE, por lo que a las complicaciones de la herida se refiere, puesto que la exposición operatoria con esta técnica no difiere entre los sujetos obesos y no obesos.[269]

La mayoría de las DACTE son intervenciones sobre un solo vaso (AMII-DA) con circulación extracorpórea. La técnica se basa en la cosecha robótica de la AMII a través de dos puertos de instrumentación en condiciones de intubación endotraqueal con doble luz y ventilación de un solo pulmón. Luego, se procede a la heparinización sistémica y a la canulación arterial y venosa periférica para la circulación extracorpórea. El sistema de canulación arterial incluye un balón intraaórtico, que se coloca en la aorta ascendente bajo guía transesofágica; una vez desplegado, obstruye la aorta y proporciona una cardioplejía anterógrada. Una vez establecida la parada cardíaca y la circulación extracorpórea, se procede a la arteriotomía coronaria y a la anastomosis AMII-DA.[266]

En diversos estudios se han explorado la seguridad y la eficacia de la DACTE. En el estudio de Argeniazo et al., de 2006 se reclutó a 98 pacientes que precisaban una revascularización de la DA en 12 centros y se procedió a la DACTE de 85. El tiempo de circulación extracorpórea en estos casos representó 117 ± 44 min; el tiempo de pinzamiento, 71 (±26) min, y la estancia hospitalaria, 5,1 ± 3,4 días. Hubo una tasa de conversión del 6% a las técnicas abiertas y se produjo un IM perioperatorio,

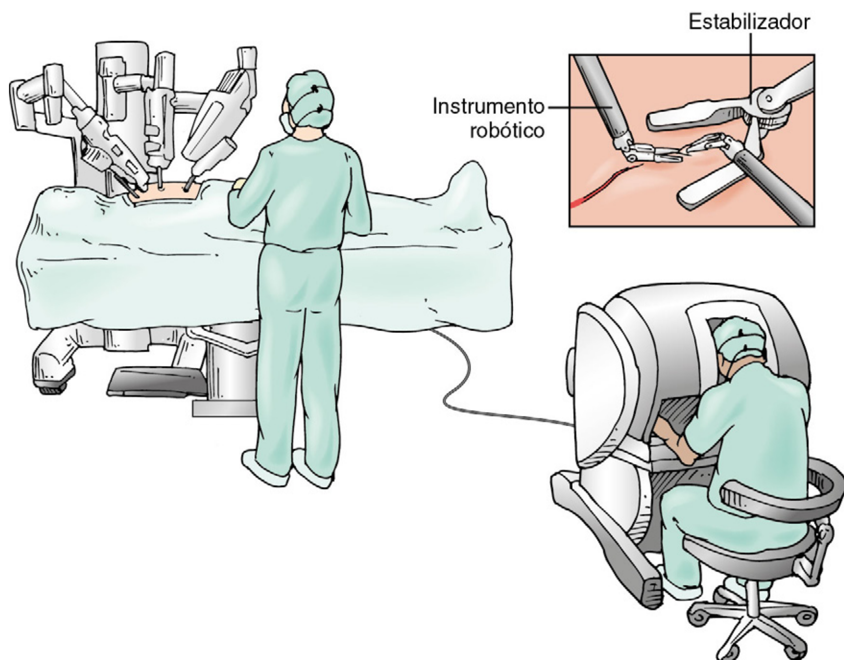


FIGURA 11-7 Injerto de derivación arterial coronaria totalmente endoscópica. Desde la consola robótica, el cirujano controla los microinstrumentos introducidos a través de los puertos en el campo quirúrgico. El sistema traslada imágenes tridimensionales de alta definición a la consola del cirujano y los sensores registran los movimientos de los dedos y la muñeca del facultativo. Estos se traducen en un movimiento de los microinstrumentos en el campo. La posición del vaso diana se estabiliza con el estabilizador.

pero ningún accidente cerebrovascular ni muerte. A los 3 meses, la angiografía de 75 enfermos reveló una estenosis anastomótica significativa o reobstrucción en el 7,1% de los casos y una ausencia global de intervención o fracaso angiográfico en el 91%.

La serie multicéntrica más amplia sobre revascularización coronaria robótica abarca 228 enfermos sometidos a DACTE (n = 117) o a DACDMI robótica (n = 111) en cinco hospitales europeos.[270] La tasa total de mortalidad representó el 2,1%, pero la tasa de conversión a las intervenciones no robóticas llegó al 28%, si bien fue disminuyendo con el tiempo. En conjunto, la eficacia de la intervención –definida por una permeabilidad angiográfica o ausencia de signos de isquemia en la prueba de esfuerzo– resultó del 97%, con una incidencia de episodios cardíacos adversos mayores del 5% en los primeros 6 meses. La tasa de reintervención del vaso diana resultó ligeramente más alta con ambas técnicas que la descrita con las intervenciones abiertas en la base de datos de la Society of Thoracic Surgeons (STS), pero las tasas de permeabilidad del injerto y de los episodios cardíacos adversos mayores no difirieron de las señaladas en la base de datos.[270]

La primera DACTE con corazón batiente (DACTE-CB), sin circulación extracorpórea, fue descrita en 2001. Pese a que existen casos aislados, incluso de DACTE-CB de varios vasos[271] y pequeñas series de DACTE-CB de un vaso, la circulación extracorpórea sigue constituyendo, en gran medida, un requisito imprescindible para la DACTE, debido a la dificultad para la estabilización del vaso diana y la aplicación totalmente endoscópica de la intervención.[271] En esta era, la DACTE-CB necesita mejorar pero, a medida que se perfeccionen los dispositivos anastomóticos,[266] los métodos de estabilización endoscópica y los sistemas de identificación del vaso diana, es posible que se difundan la DACTE y la DACTE-CB.[265]

Conductos arteriales diferentes de la mamaria interna izquierda para la revascularización quirúrgica

Además de la derivación arterial coronaria sin circulación extracorpórea y las nuevas técnicas operatorias mínimamente invasivas para la revascularización del miocardio, se realizan estudios sobre la utilidad de conductos distintos a los injertos de la vena safena para estas intervenciones (tabla 11-7). Se han investigado la arteria radial (AR), la AMID y la arteria gastroepiploica (AGE).

FUNDAMENTOS E INTRODUCCIÓN

La AMII, utilizada para derivar la DA, ofrece claras ventajas, en cuanto a los resultados clínicos, a los pacientes que precisen una revascularización quirúrgica. Se ha comprobado que el injerto AMII-DA influye favorablemente en la supervivencia y que las tasas de permeabilidad a los 5 años oscilan entre el 92 y el 95% y a los 10 años entre el 95 y el 98%.[272] Dicho esto, la evidencia para otro tipo de injertos empleados en la cirugía de revascularización coronaria no es tan clara. La vena safena mayor (VSM) se utiliza con frecuencia, pero tiende a sufrir hiperplasia de la íntima con ateroesclerosis del injerto, lo que da lugar a una obstrucción tardía del mismo. Las tasas de fracaso de los injertos de vena

TABLA 11-7 Ventajas, inconvenientes y tasas de permeabilidad de los conductos utilizados para la revascularización quirúrgica

CONDUCTO	VENTAJAS	INCONVENIENTES	TASAS DE PERMEABILIDAD[278,279,283,285,304-307]	COMENTARIOS
VS	Fácil de obtener	Propensión a la obstrucción tardía del injerto	1 año: 78-90% 10 años: 57-61%	
AMII	Fácil de obtener Resistencia a la ateroesclerosis Beneficio claramente probado para la supervivencia de la anastomosis AMII-DA		1 año: 95-99% 10 años: 95-99%	
AMID (si se asocia con AMII, AMIB)	Fácil de obtener Resistencia a la ateroesclerosis Ninguna propensión al espasmo Se puede colocar un injerto libre en cualquier territorio La AMIB proporciona una ventaja para la supervivencia, de acuerdo con estudios retrospectivos	Tiempo de obtención más largo Mayor necesidad de transfusiones Tasa más alta de infecciones de la herida esternal con la derivación AMIB	1 año: 95-99% 10 años: ~81%*	No es posible la derivación *in situ* con VIP ni PDA, debido a su longitud corta Puede dificultar la futura cirugía aórtica si se emplea como injerto *in situ* en vasos diana del lado izquierdo Dudoso beneficio de la derivación AMID de vasos diana del lado derecho con una obstrucción < 70%
AR	Menor necesidad de transfusiones durante la obtención que con la AMIB Facilidad para la manipulación quirúrgica	No siempre disponible† La propensión al espasmo obliga a la administración postoperatoria de vasodilatadores Riesgo de disfunción sensitiva o motora postoperatoria	1 año: 70-90% 5 años: 89-98% 10 años: no hay datos	Sujeta a competición de flujo; no se recomienda para derivar arterias con estenosis < 75%
AGE	Se puede derivar casi cualquier territorio *in situ* Disponible para la revascularización quirúrgica repetida	Necesidad de laparotomía para la obtención Propensión a la competencia de flujo	1 año: 92-96% 10 años: ~ 62%	Su uso está contraindicado en determinados casos (isquemia mesentérica, resección gástrica previa) No se aconseja para la derivación de la DA
AEI	Disponible para la revascularización quirúrgica repetida	Asociada a hematomas de la pared abdominal e infecciones	Las tasas de permeabilidad no difieren significativamente de las de la VS	No se usa mucho

*Varía según el vaso diana (p. ej., DA, 95%; OM, 90%; ACD o PDA, 83%).[304]
†Su uso está contraindicado en casos de isquemia antebraquial o de disección arterial por la canulación.
ACD, arteria coronaria derecha; *AEI,* arteria epigástrica inferior; *AGE,* arteria gastroepiploica; *AMIB,* arteria mamaria interna bilateral; *AMID,* arteria mamaria interna derecha; *AMII,* arteria mamaria interna izquierda; *AR,* arteria radial; *DA,* arteria descendente anterior izquierda; *OM,* arteria obtusa marginal; *PDA,* arteria descendente posterior; *VIP,* rama arterial posterior del ventrículo izquierdo; *VS,* vena safena.

safena al cabo de 1 año oscilan entre el 7 y el 30%, y del 40 al 50% de todos estos injertos fracasan o experimentan ateroesclerosis al llegar a los 15 años.[272]

La superioridad de la AMII sobre la vena safena ha alentado el estudio de otros injertos arteriales, como AMID, AR y AGE. El uso de la arteria epigástrica inferior (AEI) como alternativa se describió y exploró en los años noventa, pero dejó de utilizarse; su permeabilidad no mejoraba la de los injertos de vena safena y se asociaba con hematomas e infecciones de la pared abdominal.[273] Como las arterias mamaria interna derecha, radial y gastroepiploica poseen singularidades histológicas, fisiológicas y anatómicas, hay que examinar por separado su comportamiento como conductos. Durante el resto de esta sección se esbozará la información más reciente sobre estos conductos arteriales y la revascularización coronaria.

USO DE LA ARTERIA MAMARIA INTERNA DERECHA PARA LOS INJERTOS BILATERALES DE ARTERIA MAMARIA

Como ocurre con la AMII, la AMID posee los rasgos de las arterias elástica y muscular; esta arteria somática suele conocerse como *arteria de transición*.[274,275] La media es delgada, con menos células musculares lisas que otras arterias, y muestra una menor respuesta proliferativa a los mitógenos, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, y el estiramiento mecánico. La lámina elástica interna no fenestrada de la AMI puede inhibir la migración celular e impedir quizá el inicio de la hiperplasia de la íntima así como de la ateroesclerosis. Además, el endotelio de la AMI tiende más a dilatarse, como lo refleja la producción basal significativamente mayor de vasodilatadores, del tipo de la prostaciclina y el óxido nítrico; se vasodilata en presencia de nitroglicerina, y no sufre vasoconstricción en respuesta a la noradrenalina.[276] De aquí que estas características histopatológicas de la AMI le confieran una resistencia única a la ateroesclerosis y una menor propensión al espasmo.

Las ventajas del uso de la AMID como injerto de derivación comprenden su menor tendencia al espasmo, en comparación con la AR, la facilidad habitual para su uso en la derivación y la posibilidad, al menos teórica, de derivar cualquier territorio en forma de injerto libre mixto. Dicho esto, este injerto no está exento de inconvenientes. La longitud corta de la AMID impide la derivación de la arteria descendente posterolateral o posterior *in situ.* Más aún, su fina pared no resulta idónea para la anastomosis aórtica aunque puede anastomosarse a la AMII, técnica que está aceptada.[273,277] Las desventajas de la combinación AMID/AMII pasan por el tiempo más largo de cosecha, la mayor necesidad de transfusiones y la tasa más alta de infecciones de la herida esternal. Además, si se emplea la AMID como injerto *in situ* para derivaciones del lado izquierdo y se precisa, en consecuencia, cruzar la aorta por la línea media, cualquier cirugía aórtica futura puede resultar sumamente peligrosa, puesto que se podría dañar la AMID durante esa operación posterior.[273]

En cuanto a los problemas de la herida esternal, en los estudios recientes se ha cuestionado la tesis tradicional de que el injerto con AMIB comporta un mayor riesgo de estos problemas para los enfermos diabéticos. DePaulis et al. compararon dos grupos de 450 pacientes, sometidos a injerto con una sola AMI (AMIS) o con AMIB (n = 150) y observaron que la diabetes no constituye ningún factor significativo de riesgo para la herida esternal. Sin embargo, la técnica de cosecha pediculada representaba el factor de riesgo más importante, con una razón de posibilidades (RP) de 4 a 1 para las heridas esternales. De hecho, estos autores señalaron una tasa significativamente más alta de problemas esternales en el grupo tratado con la AMIS pediculada que en el grupo que recibió la AMIB esqueletonizada (1,1 frente a 3,3%).

En cuanto a las dianas coronarias específicas, los injertos de AMI ofrecen, por lo común, una permeabilidad mayor para todas las arterias coronarias; no obstante, la derivación entre la AMI y la arteria coronaria derecha (ACD) merece un comentario aparte. Sabik et al. evaluaron los resultados angiográficos de 2.121 injertos de AMI (en su mayoría, AMII) y 8.733 injertos de vena safena. Las tasas no ajustadas de permeabilidad al cabo de 1, 5 y 10 años representaron el 93, el 88 y el 90% para las AMI y el 78, el 65 y el 57% para las venas safenas, respectivamente. Al cabo de 10 años, las AMI mostraban una probabilidad mayor que las venas safenas de continuar permeables en la derivación con la DA (99,1% de los casos), las ramas diagonales (98,3%), la arteria circunfleja (98,3%), la arteria descendente posterior (98,5%) y la ACD (82,5%). En el caso de la ACD, la permeabilidad de la vena safena era equivalente o mayor que la de la AMI poco tiempo después de la cirugía. Sin embargo, a los 10 años, esta última mostró una permeabilidad superior a la vena safena en las arterias coronarias derechas con una estenosis del 70% o más. Estos datos llevaron a los autores a concluir que los injertos de AMI mostraban, en general, mayor permeabilidad que las venas safenas, salvo en estenosis de la ACD inferiores al 70%, en cuyo caso la vena safena podría constituir una mejor opción que la AMID.[278]

En cuanto a la permeabilidad específica de la AMID, los datos recientes de los investigadores del estudio Radial Artery Patency and Clinical Outcomes (RAPCO), un estudio prospectivo, aleatorizado, monocéntrico, de 10 años, para evaluar la permeabilidad a largo plazo y los resultados clínicos de los injertos de AR, AMID y vena safena, hacen dudar de la superioridad de los injertos de AMID. En el seguimiento angiográfico quinquenal, estos investigadores no hallaron ninguna diferencia significativa en las tasas de permeabilidad con la AR, la AMID y la VS.[279] Sin embargo, en otros estudios retrospectivos se ha señalado que la derivación con AMIB comporta una ventaja significativa sobre la supervivencia. Dicho esto, en estas investigaciones se incluyó a una población de pacientes de bajo riesgo con esperanzas de vida largas; por eso, los resultados de estos estudios podrían no trasladarse a la población general.[277,280] En un estudio reciente de este tipo, una revisión retrospectiva de 4.584 operaciones de revascularización coronaria aisladas y consecutivas, se observó una mejora de la supervivencia a largo plazo, al cabo de 30 años, con la derivación AMIB, frente a AMII sola, en casi todos los grupos, emparejados por su tendencia, salvo en aquellos con una mayor propensión a la derivación única con AMI, cuya supervivencia tardía no difirió de forma significativa.[280] Aunque este emparejamiento según la tendencia se ideó para reducir el sesgo en la selección, los pacientes operados con AMIB en este estudio eran más jóvenes y tenían menos probabilidad de sufrir diabetes, disfunción renal, enfermedad vascular, insuficiencia cardíaca congestiva y disfunción del VI. Por eso, los cirujanos dudan de que ese tipo de estudios pueda constituir un argumento poderoso a favor de la derivación AMIB y se cuestionan si los resultados representan tan solo un efecto secundario de la confusión estadística. Es probable que todas estas dudas expliquen por qué menos del 4% de todas las operaciones coronarias actuales en EE. UU. se realizan con derivaciones bilaterales de AMI.[274,280]

INJERTOS DE LA ARTERIA RADIAL

La AR es una arteria somática de 20 cm de longitud, con una lámina elástica interna fenestrada, una pared más gruesa que la AMI y una menor densidad de células musculares en su capa media. Tiene la misma sensibilidad que la AMI a los vasoconstrictores, pero su mayor masa muscular genera una fuerza contráctil más poderosa, por lo que muestra una tendencia bien conocida al espasmo.[276]

La AR se utilizó por primera vez como conducto a principios de los años setenta por Carpentier et al., que abordaron el espasmo intraoperatorio mediante la dilatación mecánica. Al observar, 2 años después, que el 32% de estos injertos se habían obstruido, se abandonó el empleo de la AR como conducto; posteriormente, se reavivó el interés, puesto que se observó que algunos de estos injertos continuaban completamente permeables a los 15 años, según la angiografía.[273] La AR es fácil de manipular y se asocia a tasas más bajas de transfusión y tiempos más cortos de cosecha que, por ejemplo, la cosecha bilateral de la AMI; sin embargo, la propensión al espasmo obliga a utilizar vasodilatadores en el postoperatorio, lo cual resulta difícil en el seno de la hipotensión postoperatoria. Además, no siempre está disponible la AR; su uso se encuentra contraindicado en la isquemia antebraquial, ateroesclerosis o disección por canulación arterial y, por otro lado, comporta un riesgo de disfunción sensitivomotora de la mano del 3 al 15% en el postoperatorio. Se ha comprobado que esta arteria experimenta competición de flujo, por lo que no se recomienda su uso para derivar arterias coronarias nativas con estenosis menos importantes (<75%).[273]

A pesar del entusiasmo inicial por la permeabilidad duradera de la AR, en comparación con la vena safena, en los análisis más recientes se duda de la veracidad de esta afirmación. Según un metaanálisis reciente de RCT, la AR no ofrece ninguna ventaja; la ausencia de superioridad se atribuyó a una elevada incidencia de alteraciones importantes del flujo, posiblemente por la reactividad vascular.[281,282] Como se ha expuesto anteriormente, los investigadores del estudio RAPCO describieron,

recientemente, los resultados angiográficos de la permeabilidad del injerto a los 5 años y no encontraron diferencias significativas entre la permeabilidad de los conductos arteriales y venosos.[279] En un informe adicional de Fukui et al.[283] también se señaló una tasa de permeabilidad de tan solo el 69,5% al cabo de 1 año con los conductos de la AR, cifra significativamente peor que la permeabilidad de la AMID (92%) y de la vena safena (82,6%). Estos resultados han llevado a los expertos a concluir que las arterias mamarias internas probablemente representen el conducto más fiable cuando se precisen varios conductos arteriales para la derivación del sistema coronario izquierdo.[278,283] En suma, siguen quedando muchas dudas acerca de la superioridad de la AR sobre la vena safena en la cirugía de revascularización coronaria y se precisa más investigación.

INJERTOS DE ARTERIA GASTROEPIPLOICA

La AGE es una arteria muscular de capa íntima fina y lámina elástica interna fenestrada. La túnica media tiene un grosor parecido al de la AMI, pero menor que el de la AR. Si se compara con la AMI, la capa media de la AGE genera más fuerza contráctil y propende más al espasmo.[276,284]

La AGE, en general la derecha, se utiliza más en Japón que en los países occidentales como conducto arterial. Su uso inicial se describe en 1987 y en las primeras operaciones se utilizaba fundamentalmente como injerto libre. Sin embargo, cuando se aplica así, la permeabilidad temprana no es muy buena, y hoy se usa sobre todo como injerto *in situ.*[284] La AGE resulta ventajosa porque con ella se puede derivar cualquier territorio como injerto *in situ,* aunque se utilice fundamentalmente para derivar la ACD[284] y también para las reintervenciones de revascularización coronaria. Los inconvenientes de esta arteria comprenden la laparotomía necesaria para su cosecha, que puede retrasar la ingesta oral en el postoperatorio. Además, esta arteria tiende más al espasmo que la mamaria interna y también a la competición de flujo, puesto que su presión es entre 10 y 15 mm más baja que la de la AMI; por eso, a veces no posee el tamaño adecuado para la derivación de algunos pacientes.[284] Su uso está contraindicado en caso de resección gástrica previa, instrumentación endovascular previa o insuficiencia mesentérica vascular.

En un análisis reciente de la evidencia conocida sobre la permeabilidad de la AGE se concluyó que la AGE derecha, utilizada para derivar la ACD, muestra una permeabilidad a largo plazo similar a la de la vena safena: del 80 al 90% a los 5 años y del 62% a los 10 años.[285] Curiosamente, los injertos de derivación entre la AGE y la descendente anterior izquierda ofrecen resultados mucho peores, con una permeabilidad a medio plazo en torno al 59%.[284] Por eso, no se recomienda como conducto para la DA.[285]

Revascularización coronaria híbrida

INTRODUCCIÓN Y DEFINICIÓN

La revascularización coronaria híbrida combina el tratamiento quirúrgico y el cateterismo para tratar la enfermedad arterial coronaria. De ordinario, se coloca un injerto de AMII sobre la DA que se combina con la ICP de las dianas distintas a la DA. En general, el injerto AMII-DA se coloca con una de las técnicas mínimamente invasivas descritas en las secciones anteriores de este capítulo, por ejemplo DACDMI o DACTE. El concepto híbrido se puede extender al tratamiento de las enfermedades coronaria y valvular combinadas, por ejemplo mediante una operación valvular mínimamente invasiva asociada a ICP de las lesiones coronarias con la intención, por ejemplo, de transformar una cirugía valvular/coronaria de alto riesgo en una intervención valvular mínimamente invasiva, de menor riesgo, pero no expondremos aquí estas aplicaciones.

FUNDAMENTOS Y JUSTIFICACIÓN

El método híbrido aporta «lo mejor de ambos mundos» –la cirugía cardíaca y la cardiología intervencionista–, combinando las estrategias terapéuticas más eficaces de ambas disciplinas para corregir la enfermedad de varios vasos arteriales coronarios.

Se ha comprobado que el injerto AMII-DA constituye la modalidad más eficaz y duradera para la revascularización de la cara anterior, sobre todo por su resistencia a la trombosis y ateroesclerosis. La DA irriga la zona más amplia del miocardio, de cualquiera de las arterias coronarias, incluida la cara anterior y el tabique; la derivación AMII-DA mejora, como se sabe, la supervivencia y comporta tasas de permeabilidad a los 5 años del 92 y el 95%, y a los 10 años del 95 al 98%.[272] Las intervenciones coronarias percutáneas con ELF ofrecen una revascularización igual de duradera, si no mayor, que la obtenida con injertos venosos o de la AR. Las tasas de fracaso de los injertos de vena safena al cabo de 1 año varían entre el 7 y el 30%, y del 40 al 50% de todas las derivaciones safenas acaban fracasando o experimentando ateroesclerosis antes de 15 años.[272] Es más, los datos recientes (expuestos más arriba) acerca del uso de conductos arteriales, distintos de la AMII para la revascularización coronaria, cuestionan que dichos conductos mejoren las tasas de permeabilidad.[279,285]

Con todos estos factores en mente, y en el contexto del desarrollo de las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, ha crecido el interés por las posibles ventajas de los métodos híbridos; desde finales de los años noventa, este interés no ha cesado de crecer. En 1996, Angelini et al.[286a] describieron la primera serie de seis pacientes tratados con una derivación AMII-DA por DACDMI más ACTP o ACTP y la colocación de endoprótesis; desde entonces, una serie reducida de centros ha adquirido experiencia con esta modalidad.

PROBLEMAS TÉCNICOS Y DE TIEMPO EN LAS INTERVENCIONES HÍBRIDAS

Las técnicas híbridas suelen consistir en una DACDMI o en una DACTE para crear una anastomosis AMII-DA junto con una ICP a través de cateterismo. El ordenamiento de la cirugía en el tiempo, con relación a la ICP, ha sido objeto de debate.

Dada su naturaleza, todas las técnicas híbridas requieren tiempos diferentes; solo es posible modificar la duración de uno de los tiempos y el orden de los mismos. Las técnicas híbridas *en dos etapas* son aquellas en las que la ICP y la cirugía de revascularización coronaria se efectúan en dos lugares físicos diferentes, separadas varias horas, días o semanas entre sí. Las técnicas *en un solo tiempo* se efectúan en una sola sesión con una separación de minutos entre una intervención y otra.[286] En la intervención en dos etapas se puede efectuar la operación en primer lugar o, por el contrario, la intervención percutánea. Cuando se realizan en una misma sesión, casi siempre se efectúa primero la intervención quirúrgica.

A continuación, se exponen las ventajas y los inconvenientes de cada técnica. Cada intervención posee ventajas e inconvenientes teóricos pero, en la actualidad, no hay ningún dato que respalde preferencia alguna. De hecho, el clínico ha de sopesar los méritos relativos de cada estrategia en el contexto de su institución concreta y decidir qué abordaje resulta más idóneo en un caso concreto.

Intervención percutánea antes que la operación

Si se aplica la revascularización percutánea antes que la quirúrgica, las ventajas potenciales son varias. En primer lugar, la revascularización de las dianas diferentes a DA proporciona una circulación colateral y disminuye el riesgo de isquemia si se procede a la derivación de una DA ocluida con una operación a corazón batiente. En segundo lugar, el intervencionista puede efectuar una revascularización intensiva de varios vasos, sabiendo que, si ocurre alguna complicación o si la ICP no surte efecto, se puede aplicar la cirugía convencional de revascularización coronaria después. En tercer lugar, esta intervención permite aplicar el método híbrido en el contexto de un infarto agudo en el que el vaso diana no sea la DA; se puede tratar la lesión aguda en ese momento y revascularizar después la DA.

Por desgracia, esta modalidad comporta algunas desventajas. Obliga a efectuar la ICP en un entorno sin ninguna protección de la derivación AMII-DA. Además, salvo que se efectúe una tercera intervención (angiografía final) después de la operación, no resulta posible obtener una imagen angiográfica a medio plazo de la derivación AMII-DA. Aún más importante, el riesgo de trombosis de la endoprótesis y la necesidad de tratamiento antiagregante después de la ICP obligan a efectuar una revascularización mínimamente invasiva con clopidogrel, lo que aumenta ligeramente el riesgo de sangrado durante la cirugía cardíaca[254] o a mantener a los enfermos ingresados con un inhibidor GP IIb/IIIa hasta la intervención quirúrgica.[254,286]

Operación antes que la intervención percutánea

Si se efectúa la ICP después de colocar la derivación AMII-DA, se pueden evitar, durante la operación, las complicaciones hemorrágicas asociadas a los antiagregantes. El tratamiento antiagregante puede

iniciarse después de la operación y mantenerse a largo plazo, conforme a las recomendaciones actuales, una vez colocada la endoprótesis. Además, la ICP se puede practicar con la protección que brinda la revascularización quirúrgica, de manera que el intervencionista trate las lesiones del tronco coronario izquierdo con más seguridad.[254] La ventaja final de esta modalidad es que se puede evaluar la anastomosis AMII-DA mediante angiografía efectuada durante la ICP. Sin embargo, si la ICP se complica o fracasa, hay que efectuar una segunda operación, con un riesgo mayor. Esta eventualidad debería ser rara, puesto que la incidencia de la cirugía urgente de revascularización cardíaca tras la ICP es inferior al 1%.[254] Considerando todo lo anterior, la mayoría de los cardiólogos y cirujanos que aplican método híbridos en dos etapas han adoptado esta estrategia.

En la actualidad, se desconoce el intervalo óptimo entre una intervención y otra; no obstante, parece razonable diferir la ICP hasta que desaparezca el entorno inflamatorio que ocurre inmediatamente después de la cirugía y que suele durar de 3 a 5 días; no obstante, algunos enfermos precisan una recuperación psíquica y física de 7 a 10 días después de la cirugía. Lo ideal es realizar la ICP durante la hospitalización índice para que el enfermo reciba el alta totalmente revascularizado, pero las dificultades económicas lo complican cuando se necesita una recuperación postoperatoria prolongada.[254]

Técnicas simultáneas

Pese a que la ICP y la cirugía de revascularización coronaria se puedan efectuar por separado, se necesitan dos equipos, hay que solucionar problemas logísticos, los costes aumentan y, en ocasiones, se requiere la hospitalización entre una intervención y otra. Además, muchos pacientes prefieren sencillamente una sola intervención y no dos.[286] Los centros que cuentan con quirófanos híbridos, donde se pueden efectuar las intervenciones percutánea y quirúrgica, proceden a las intervenciones percutánea y quirúrgica de forma simultánea en una única sesión.

Durante la técnica se obtiene una monitorización extraordinaria bajo anestesia general. Además, cualquier complicación que surja se puede resolver en la misma sesión y, al final, se practica una angiografía para evaluar el injerto AMII-DA. La revascularización completa se asegura antes de que el enfermo abandone el quirófano y el paciente experimenta beneficio emocional y psíquico, puesto que, en una misma sesión de anestesia, recibe una «solución» completa.[254] Entre los posibles inconvenientes cabe citar la necesidad de instalaciones híbridas especializadas, el aumento del tiempo y el coste operatorios y el reembolso hospitalario insuficiente. Se han suscitado dudas sobre la ejecución de la ICP en el entorno inflamatorio creado por la derivación quirúrgica y, por otro lado, el riesgo de sangrado sigue preocupando, ya que se precisa tratamiento antiagregante completo y, tras la intervención combinada, es necesaria una reversión incompleta (o no) de la heparina. Los datos actuales sobre el efecto del clopidogrel en el sangrado de los enfermos sometidos a una intervención híbrida son contradictorios: en algunos informes se habla de un mayor sangrado y en otros no se ha corroborado esta observación.[287-289] Por otra parte, se desconocen los efectos de la reversión con protamina sobre la permeabilidad de la endoprótesis.

ESTADO ACTUAL DE LA REVASCULARIZACIÓN HÍBRIDA E INFORMACIÓN RECIENTE

Cuando se publicó esta obra, la experiencia con la revascularización híbrida era limitada. No existía ningún estudio aleatorizado y prospectivo sobre revascularización híbrida y la literatura médica contaba únicamente con series de menos de 500 pacientes sometidos a una técnica híbrida, casi siempre combinando la DACDMI o la DACTE con la ICP; la serie más amplia provenía de un solo centro en el que se vigiló a 70 pacientes a lo largo de 7 años.[272,290]

La cantidad mínima de información sobre esta materia revela una mortalidad baja (0 a 2%) y unas tasas reducidas de morbilidad general (morbilidad intrahospitalaria media del 4,7% en todos los estudios), con estancias hospitalarias en la unidad de cuidados intensivos más cortas de las que cabría esperar con la cirugía de revascularización coronaria convencional.[286] Las tasas inmediatas de permeabilidad de la derivación AMII-DA oscilan entre el 92 y el 100%.[286] En cuanto a las tasas de reestenosis, los datos son contradictorios: en las primeras series con endoprótesis metálicas o angioplastias sin endoprótesis se observaban tasas de reestenosis de la endoprótesis de entre el 2,3 y el 23% a los 6 meses, con una media del 11% en todas las publicaciones.[286] Sin embargo, en las series más recientes, con el uso de endoprótesis liberadoras de fármacos en técnicas híbridas de DACDMI más PCI, se han descrito tasas de permeabilidad del 97% al cabo de 1 año.[289]

Ante los datos tan limitados para la evaluación de la revascularización híbrida y la naturaleza cambiante de las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas y del tratamiento percutáneo, es difícil realizar declaraciones generalizadas sobre los resultados de la revascularización híbrida. Se precisan nuevos estudios para examinar a fondo esta modalidad a medida que avance el tiempo.

Direcciones futuras

El panorama ha cambiado mucho desde que se inició la cirugía de revascularización de las arterias coronarias, y continúa haciéndolo por los avances tecnológicos en el campo de la cirugía cardíaca y de la cardiología. Se precisan investigación y desarrollo en muchos campos de la revascularización quirúrgica, así como nuevos estudios para delimitar mejor las ventajas de la revascularización coronaria con circulación extracorpórea y sin ella, en particular los grupos de pacientes que se benefician de la técnica sin circulación extracorpórea. La revascularización robótica continúa en una etapa incipiente y se requieren mejoras técnicas y tecnologías para atender los deseos de los pacientes de una CMI. La revascularización híbrida también se encuentra en pañales y hay muchas oportunidades de avanzar en este campo, tanto en lo que respecta a las cuestiones más «duras» de la técnica como a los aspectos más «blandos» de colaboración interdisciplinar entre los equipos de cardiología intervencionista y cirugía cardíaca. A medida que se desarrollen estos campos se necesitarán nuevos datos de estudios de resultados para conocer la eficacia y la viabilidad económica de la técnica híbrida. En cuanto a los conductos arteriales que se pueden emplear para la cirugía de revascularización, el mundo de la cirugía cardíaca aguarda con interés los datos de los 10 años del estudio RAPCO para conocer mejor el último destino de los injertos de la AR en la cirugía de revascularización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation* 1964;30:654-670.
2. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301(2):61-68.
3. Simpson JB, et al. A new catheter system for coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1982;49(5):1216-1222.
4. Detre K, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981. The National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *N Engl J Med* 1988;318(5):265-270.
5. Saber RS, et al. Coronary embolization after balloon angioplasty or thrombolytic therapy: an autopsy study of 32 cases. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(5):1283-1288.
6. Piana RN, et al. Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994;89(6):2514-2518.
7. Ragosta M, et al. Effectiveness of heparin in preventing thrombin generation and thrombin activity in patients undergoing coronary intervention. *Am Heart J* 1999;137(2):250-257.
8. Holmes DR Jr, et al. Angiographic changes produced by percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1983;51(5):676-683.
9. Black AJ, et al. Tear or dissection after coronary angioplasty. Morphologic correlates of an ischemic complication. *Circulation* 1989;79(5):1035-1042.
10. Ferguson JJ, et al. The relation of clinical outcome to dissection and thrombus formation during coronary angioplasty. Heparin Registry Investigators. *J Invasive Cardiol* 1995;7(1):2-10.
11. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316(12):701-706.
12. Palmaz JC, Sibbitt RR, Reuter SR, Tio FO, Rice WJ. Expandable intraluminal graft: a preliminary study. Work in progress. *Radiology* 1985;156(1):73-77.
13. Schatz RA. A view of vascular stents. *Circulation* 1989;79(2):445-457.
14. Schatz RA, Baim DS, Leon M, et al. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent: initial results of a multicenter study. *Circulation* 1991;83(1):148-161.
15. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331(8):489-495.
16. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331(8):496-501.
17. Kimura T, Abe K, Shizuta S, et al. Long-term clinical and angiographic follow-up after coronary stent placement in native coronary arteries. *Circulation* 2002;105(25):2986-2991.
18. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, et al. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 2004;110(10):1226-1230.
19. Gordon PC, Gibson CM, Cohen DJ, et al. Mechanisms of restenosis and redilation within coronary stents: quantitative angiographic assessment. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(5):1166-1174.
20. Ho KK, Rodriguez O, Chauhan MS, Kuntz RE. Predictors of angiographic restenosis after stenting: pooled analysis of 1197 patients with protocol-mandated angiographic follow-up from five randomized stent trials. *Circulation* 1998;98(Suppl 1):362-368.
21. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997;336(24):1697-1703.

22. Leon MB, Tierstein PS, Moses JW, et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001;344(4):250-256.
23. Waksman R, White RL, Chan RC, et al. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000;101(18):2165-2171.
24. Popma J. Late clinical and angiographic outcomes after use of 90Sr/90Y beta radiation for the treatment of in-stent restenosis: results from the 90Sr Treatment of Angiographic Restenosis (START) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:311-312.
25. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, et al. Declining long-term efficacy of vascular brachytherapy for in-stent restenosis: 5-year follow-up from the Gamma-1 randomized trial. *Am J Cardiol* 2004;94:144E.
26. Choi D, Kim SK, Choi SH, et al. Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(11):2654-2660.
27. Guarda E, Marchant E, Fajuri A, et al. Oral rapamycin to prevent human coronary stent restenosis: a pilot study. *Am Heart J* 2004;148(2):e9.
28. Farb A, John M, Acampado E, et al. Oral everolimus inhibits in-stent neointimal growth. *Circulation* 2002;106(18):2379-2384.
29. Douglas JS Jr, Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, et al. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation* 2005;112(18):2826-2832.
30. Holmes DR Jr, Savage M, LaBlanche JM, et al. Results of Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2002;106(10):1243-1250.
31. Serruys PW, Ormiston JA, Sianos G, et al. Actinomycin-eluting stent for coronary revascularization: a randomized feasibility and safety study: the ACTION trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(7):1363-1367.
32. Grube E, Lansky A, Hauptmann KE, et al. High-dose 7-hexanoyltaxol-eluting stent with polymer sleeves for coronary revascularization: one-year results from the SCORE randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(7):1368-1372.
33. Virmani R, Liistro F, Stankovic G, et al. Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivate–eluting polymer stent system in humans. *Circulation* 2002;106(21):2649-2651.
34. Marx SO, Jayaraman T, Go LO, Marks AR. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995;76(3):412-417.
35. Poon M, Marx SO, Gallo R, et al. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J Clin Invest* 1996;98(10):2277-2283.
36. Marx SO, Marks AR. Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation* 2001;104(8):852-855.
37. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001;103(2):192-195.
38. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001;104(17):2007-2011.
39. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346(23):1773-1780.
40. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349(14):1315-1323.
41. Weisz G, Leon MB, Holmes DR Jr, et al. Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(17):1488-1497.
42. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2005;112(14):2175-2183.
43. Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ, et al. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial. *Eur Heart J* 2007;28(16):1946-1952.
44. Maresta A, Varani E, Balducelli M, et al. Comparison of effectiveness and safety of sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with diabetes mellitus (from the Italian Multicenter Randomized DESSERT Study). *Am J Cardiol* 2008;101(11):1560-1566.
45. Baumgart D, Klauss V, Baer F, SCORPIUS Study Investigators. et al. One-year results of the SCORPIUS study: a German multicenter investigation on the effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(17):1627-1634.
46. Diaz de la Llera LS, Ballesteros S, Nevado J, et al. Sirolimus-eluting stents compared with standard stents in the treatment of patients with primary angioplasty. *Am Heart J* 2007;154(1):164, e1-e6.
47. van der Hoeven BL, Liem SS, Jukema JW, et al. Sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 9-month angiographic and intravascular ultrasound results and 12-month clinical outcome results from the MISSION! Intervention Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(6):618-626.
48. Atary JZ, van der Hoeven BL, Liem SS, et al. Three-year outcome of sirolimus-eluting versus bare-metal stents for the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction (from the MISSION! Intervention Study). *Am J Cardiol* 2010;106(1):4-12.
49. Di Lorenzo E, Sauro R, Varricchio A, et al. Benefits of drug-eluting stents as compared to bare metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction: four year results of the PaclitAxel or Sirolimus-Eluting stent vs bare metal stent in primary angiOplasty (PASEO) randomized trial. *Am Heart J* 2009;158(4):e43-e50.
50. Menichelli M, Parma A, Pucci E, et al. Randomized trial of Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI). *J Am Coll Cardiol* 2007;49(19):1924-1930.
51. Violini R, Musto C, De Felice F, et al. Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction 3-year results of the SESAMI (sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(8):810-814.
52. Tebaldi M, Arcozzi C, Campo G, et al. STRATEGY Investigators. The 5-year clinical outcomes after a randomized comparison of sirolimus-eluting versus bare-metal stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(20):1900-1901.
53. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, et al. STRATEGY Investivators. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA* 2005;293(17):2109-2117.
54. Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355(11):1093-1104.
55. Kelbaek H, Thuesen L, Helqvist S, et al. SCANDSTENT Investigators. The Stenting Coronary Arteries in Non-stress/benestent Disease (SCANDSTENT) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(2):449-455.
56. Kelbaek H, Kløvgaard L, Helqvist S, et al. Long-term outcome in patients treated with sirolimus-eluting stents in complex coronary artery lesions: 3-year results of the SCANDSTENT (Stenting Coronary Arteries in Non-Stress/Benestent Disease) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(21):2011-2016.
57. Axel DI, Kunert W, Göggelmann C, et al. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation* 1997;96(2):636-645.
58. Giannakakou P, Robey R, Fojo T, Blagosklonny MV. Low concentrations of paclitaxel induce cell type–dependent p53, p21 and G1/G2 arrest instead of mitotic arrest: molecular determinants of paclitaxel-induced cytotoxicity. *Oncogene* 2001;20(29):3806-3813.
59. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003;107(1):38-42.
60. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108(7):788-794.
61. Silber S, Colombo A, Banning AP, et al. Final 5-year results of the TAXUS II trial: a randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for de novo coronary artery lesions. *Circulation* 2009;120(15):1498-1504.
62. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350(3):221-231.
63. Ellis SG, Stone GW, Cox DA, et al. TAXUS IV Investigators. Long-term safety and efficacy with paclitaxel-eluting stents: 5-year final results of the TAXUS IV clinical trial (TAXUS IV-SR: Treatment of De Novo Coronary Disease Using a Single Paclitaxel-Eluting Stent). *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(12):1248-1259.
64. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(10):1215-1223.
65. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, et al. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 2005;112(21):3306-3313.
66. Grube E, Dawkins K, Guagliumi G, et al. TAXUS VI final 5-year results: a multicentre, randomised trial comparing polymer-based moderate-release paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent for treatment of long, complex coronary artery lesions. *EuroIntervention* 2009;4(5):572-577.
67. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, et al. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360(19):1946-1959.
68. Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355(11):1105-1113.
69. Turco MA, Ormiston JA, Popma JJ, et al. Polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS Liberte stent in de novo lesions: the pivotal TAXUS ATLAS trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(16):1676-1683.
70. Turco MA, Ormiston JA, Popma JJ, et al. Reduced risk of restenosis in small vessels and reduced risk of myocardial infarction in long lesions with the new thin-strut TAXUS Liberté stent: 1-year results from the TAXUS ATLAS program. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1(6):699-709.
71. Kereiakes DJ, Cannon LA, Feldman RL, et al. Clinical and angiographic outcomes after treatment of de novo coronary stenoses with a novel platinum chromium thin-strut stent: primary results of the PERSEUS (Prospective Evaluation in a Randomized Trial of the Safety and Efficacy of the Use of the TAXUS Element Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(4):264-271.
72. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005;353(7):653-662.
73. Raber L. SIRTAX-LATE: five-year clinical and angiographic follow-up from a prospective randomized trial of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* San Francisco, CA, 2009.
74. Lee SW, Park SW, Kim YH, et al. A randomized comparison of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus 2-year clinical outcomes of the DES-DIABETES trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(9):812-813.
75. Lee SW, Park SW, Kim YH, et al. A randomized comparison of sirolimus- versus Paclitaxel-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(9):727-733.
76. Kim YH, Park SW, Lee SW, et al. Sirolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent for patients with long coronary artery disease. *Circulation* 2006;114(20):2148-2153.
77. Mehilli J, Dibra A, Kastrati A, et al. Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *Eur Heart J* 2006;27(3):260-266.
78. Lee JH, Kim HS, Lee SW, et al. Prospective randomized comparison of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents for the treatment of acute ST-elevation myocardial infarction: pROSIT trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72(1):25-32.
79. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, et al. ISA-DIABETES Study Investigators. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005;353(7):663-670.
80. Pinto DS, Stone GW, Ellis SG, et al. TAXUS-IV Investigators. Impact of routine angiographic follow-up on the clinical benefits of paclitaxel-eluting stents: results from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(1):32-36.
81. Morice MC, Colombo A, Meier B, et al. REALITY Trial Investigators. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295(8):895-904.
82. Galloe AM, Thuesen L, Kelbaek H, et al. Comparison of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in everyday clinical practice: the SORT OUT II randomized trial. *JAMA* 2008;299(4):409-416.
83. Serruys PW, Ong AT, Piek JJ, et al. A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. *EuroIntervention* 2005;1(1):58-65.
84. Wiemer M, Serruys PW, Miquel-Hebert K, et al. Five-year long-term clinical follow-up of the XIENCE V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions: the SPIRIT FIRST trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75(7):997-1003.
85. Garg S, Serruys P, Onuma Y, et al; SPIRIT II Investigators. 3-year clinical follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions: the SPIRIT II trial (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(12):1190-1198.
86. Stone GW, Midei M, Newman W, et al; SPIRIT III Investigators. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;299(16):1903-1913.
87. Leon MB, Mauri L, Popma JJ, et al. ENDEAVOR IV Investigators. A randomized comparison of the ENDEAVOR zotarolimus-eluting stent versus the TAXUS paclitaxel-eluting stent in de novo native

coronary lesions 12-month outcomes from the ENDEAVOR IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(6):543-554.
88. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent:the SPIRIT II trial. *EuroIntervention* 2006;2(3):286-294.
89. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet* 2010;375(9710):201-209.
90. Stone GW, Rizvi A, Newman W, et al; SPIRIT IV Investigators. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;362(18):1663-1674.
91. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9591):937-948.
92. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007;356(10):998-1008.
93. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28(22):2706-2713.
94. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009;119(25):3198-3206.
95. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation* 2004;109(2):190-195.
96. Douglas PS, Brennan JM, Anstrom KJ, et al. Clinical effectiveness of coronary stents in elderly persons: results from 262,700 Medicare patients in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(18):1629-1641.
97. Jeremias A, Kirtane A. Balancing efficacy and safety of drug-eluting stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Ann Intern Med* 2008;148(3):234-238.
98. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(12):2584-2591.
99. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293(17):2126-2130.
100. van Werkum JW, Heestermans AA, Somer AC, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(16):1399-1409.
101. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006;113(24):2803-2809.
102. Airoldi F, Colombo A, Morici N, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007;116(7):745-754.
103. Kaiser C, Galatius S, Erne P, et al; BASKET-PROVE Study Group. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* 2010;363(24):2310-2319.
104. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006;27(23):2784-2814.
105. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007;115(11):1440-1455, discussion 1455.
106. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, et al; SCAAR Study Group. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007;356(10):1009-1019.
107. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, et al. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356(10):989-997.
108. James SK, Wallentin L, Lagerqvist B. The SCAAR-scare in perspective. *EuroIntervention* 2009;5(4):501-504.
109. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356(10):1030-1039.
110. De Luca G, Stone GW, Suryapranata H, et al. Efficacy and safety of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2009;133(2):213-222.
111. Roukoz H, Bavry AA, Sarkees ML, et al. Comprehensive meta-analysis on drug-eluting stents versus bare-metal stents during extended follow-up. *Am J Med* 2009;122(6):581, e1-e10.
112. James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, et al; SCAAR Study Group. Long-term safety and efficacy of drug-eluting versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2009;360(19):1933-1945.
113. Brar SS, Kim J, Brar SK, et al. Long-term outcomes by clopidogrel duration and stent type in a diabetic population with de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(23):2220-2227.
114. Serruys PW, Daemen J. Are drug-eluting stents associated with a higher rate of late thrombosis than bare metal stents? Late stent thrombosis: a nuisance in both bare metal and drug-eluting stents. *Circulation* 2007;115(11):1433-1439, discussion 1439.
115. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007;356(10):1020-1029.
116. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, et al. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med* 2006;119(12):1056-1061.
117. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369(9562):667-678.
118. Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice: 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(14):1134-1140.
119. Lasala JM, Cox DA, Dobies D, et al. ARRIVE 1 and ARRIVE 2 Participating Physicians. Drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice: two-year outcomes and predictors from the TAXUS ARRIVE registries. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2(4):285-293.
120. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(1):193-202.
121. Farb A, Burke AP, Kolodgie FD, Virmani R. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. *Circulation* 2003;108(14):1701-1706.
122. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007;115(18):2435-2441.
123. Ong AT, McFadden EP, Regar E, et al. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(12):2088-2092.
124. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004;109(6):701-705.
125. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(1):175-181.
126. Nakazawa G, Ladich E, Finn AV, Virmani R. Pathophysiology of vascular healing and stent mediated arterial injury. *EuroIntervention* 2008(4 Suppl C):C7-C10.
127. Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(7):995-998.
128. Alfonso F, Suárez A, Pérez-Vizcayno MJ, et al. Intravascular ultrasound findings during episodes of drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(21):2095-2097.
129. Schulz S, Schuster T, Mehilli J, et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J* 2009;30(22):2714-2721.
130. Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, et al; j-Cypher Registry Investigators. Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2009;119(7):987-995.
131. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297(2):159-168.
132. Tanzilli G, Greco C, Pelliccia F, et al. Effectiveness of two-year clopidogrel + aspirin in abolishing the risk of very late thrombosis after drug-eluting stent implantation (from the TYCOON [two-year ClOpidOgrel need] study). *Am J Cardiol* 2009;104(10):1357-1361.
133. Park SJ, Park DW, Kim YH, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010;362(15):1374-1382.
134. Byrne RA, Schulz S, Mehilli J, et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 versus 12 months clopidogrel therapy after implantation of a drug-eluting stent: The Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And EFficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting (ISAR-SAFE) study. *Am Heart J* 2009;157(4):620-624, e2.
135. Mauri L. Updates from ongoing DAPT studies: United States: DAPT randomized trial. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*. San Francisco, CA, 2009.
136. Garg P, Cohen DJ, Gaziano T, Mauri L. Balancing the risks of restenosis and stent thrombosis in bare-metal versus drug-eluting stents: results of a decision analytic model. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(19):1844-1853.
137. Stolker JM, Kennedy KF, Lindsey JB, et al; EVENT Investigators. Predicting restenosis of drug-eluting stents placed in real-world clinical practice: derivation and validation of a risk model from the EVENT registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3(4):327-334.
138. Tu JV, Bowen J, Chiu M, et al. Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *N Engl J Med* 2007;357(14):1393-1402.
139. Yeh RW, Normand SL, Wolf RE, et al. Predicting the restenosis benefit of drug-eluting versus bare metal stents in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2011;124(14):1557-1564.
140. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation* 2001;103(23):2816-2821.
141. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(8):1283-1288.
142. Meredith I. PROMUS Element: First report of the QCA and IVUS study results. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*, Washington, DC, 2010.
143. Cannon LA, Kereiakes DJ, Mann T, et al. A prospective evaluation of the safety and efficacy of TAXUS Element paclitaxel-eluting coronary stent implantation for the treatment of de novo coronary artery lesions in small vessels: the PERSEUS Small Vessel trial. *EuroIntervention* 2011;6(8):920-927, 921-922.
144. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet* 2008;371(9616):899-907.
145. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet* 2009;373(9667):897-910.
146. Fujiyama S, Amano K, Uehira K, et al. Bone marrow monocyte lineage cells adhere on injured endothelium in a monocyte chemoattractant protein-1-dependent manner and accelerate reendothelialization as endothelial progenitor cells. *Circ Res* 2003;93(10):980-989.
147. Windecker S, Mayer I, De Pasquale G, et al; Working Group on Novel Surface Coating of Biomedical Devices (SCOL). Stent coating with titanium-nitride-oxide for reduction of neointimal hyperplasia. *Circulation* 2001;104(8):928-933.
148. Finn AV, Kolodgie FD, Harnek J, et al. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2005;112(2):270-278.
149. Finn AV, Nakazawa G, Joner M, et al. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(7):1500-1510.
150. Meredith IT, Worthley S, Whitbourn R, et al. The next-generation Endeavor Resolute stent: 4-month clinical and angiographic results from the Endeavor Resolute first-in-man trial. *EuroIntervention* 2007;3(1):50-53.
151. Udipi K, Melder RJ, Chen M, et al. The next generation Endeavor Resolute Stent: role of the BioLinx Polymer System. *EuroIntervention* 2007;3(1):137-139.
152. Meredith IT, Worthley S, Whitbourn R, et al; RESOLUTE Investigators. Clinical and angiographic results with the next-generation resolute stent system: a prospective, multicenter, first-in-human trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(10):977-985.
153. Meredith IT, Worthley SG, Whitbourn R, et al. Long-term clinical outcomes with the next-generation Resolute Stent System: a report of the two-year follow-up from the RESOLUTE clinical trial. *EuroIntervention* 2010;5(6):692-697.
154. Serruys PW, Silber S, Garg S, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2010;363(2):136-146.
155. Ostojic M, Sagic D, Beleslin B, et al. First clinical comparison of Nobori-Biolimus A9 eluting stents with Cypher-Sirolimus eluting stents: Nobori Core nine months angiographic and one year clinical outcomes. *EuroIntervention* 2008;3(5):574-579.
156. Chevalier B, Silber S, Park SJ, et al; NOBORI 1 Clinical Investigators. Randomized comparison of the Nobori Biolimus A9-eluting coronary stent with the Taxus Liberte paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the NOBORI 1 trial—Phase 2. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2(3):188-195.
157. Garg S, Sarno G, Serruys PW, et al. The twelve-month outcomes of a biolimus eluting stent with a biodegradable polymer compared with a sirolimus eluting stent with a durable polymer. *EuroIntervention* 2010;6(2):233-239.

158. Rutsch W. Multi-center first-in-man study with the lowest known limus dose on the Elixir Medical myolimus-eluting coronary stent system with a durable polymer: nine-month clinical and six-month angiographic and IVUS follow-up. EuroPCR, Barcelona, Spain, 2009.
159. Schofer J. Multicentre, first-in-man study on the Elixir Myolimus-eluting coronary stent system with bioabsorbable polymer: 12-month clinical and angiographic/IVUS results. EuroPCR, Paris, 2010.
160. Grube E, Schofer J, Hauptmann KE, et al. A novel paclitaxel-eluting stent with an ultrathin abluminal biodegradable polymer 9-month outcomes with the JACTAX HD stent. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(4):431-438.
161. Lemos PA, et al. Randomized evaluation of two drug-eluting stents with identical metallic platform and biodegradable polymer but different agents (paclitaxel or sirolimus) compared against bare stents: 1-year results of the PAINT trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74(5):665-773.
162. Dawkins K. The element stent technology. *EuroPCR*, Paris, 2010
163. Han Y, Jing Q, Xu B, et al; CREATE Investigators. Safety and efficacy of biodegradable polymer-coated sirolimus-eluting stents in "real-world" practice: 18-month clinical and 9-month angiographic outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(4):303-309.
164. Ormiston JA, Abizaid A, Spertus J, et al; NEVO ResElution-I Investigators. Six-month results of the NEVO Res-Elution I (NEVO RES-I) trial: a randomized, multicenter comparison of the NEVO sirolimus-eluting coronary stent with the TAXUS Liberte paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary artery lesions. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3(6):556-564.
165. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006;355(20):2113-2124.
166. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, et al. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol* 2008;97(10):773-781.
167. Unverdorben M, Vellbracht C, Cremers B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009;119(23):2986-2994.
168. Herdeg C, Göhring-Frischholz K, Haase KK, et al. Catheter-based delivery of fluid paclitaxel for prevention of restenosis in native coronary artery lesions after stent implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2(4):294-301.
169. Hamm C. *Pac*litaxel-eluting PTCA balloon in combination with the Coroflex Blue stent vs. the sirolimus-coated Cypher stent in the treatment of advanced coronary artery disease. American Heart Association Scientific Sessions, Orlando, FL, 2009.
170. Cortese B, Micheli A, Picchi A, et al. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO study. *Heart* 2010;96(16):1291-1296.
171. Lee MS, Park SJ, Kandzari DE, et al. Saphenous vein graft intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4(8):831-843.
172. Brilakis ES, Saeed B, Banerjee S. Drug-eluting stents in saphenous vein graft interventions: a systematic review. *EuroIntervention* 2010;5(6):722-730.
173. Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S, et al. Randomized double-blind comparison of sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent implantation in diseased saphenous vein grafts: six-month angiographic, intravascular ultrasound, and clinical follow-up of the RRISC Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(12):2423-2431.
174. Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S, et al. Increased late mortality after sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in diseased saphenous vein grafts: results from the randomized DELAYED RRISC Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(3):261-267.
175. Ge L, Iakovou I, Sangiorgi GM, et al. Treatment of saphenous vein graft lesions with drug-eluting stents: immediate and midterm outcome. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(7):989-994.
176. Lee MS, Shah AP, Aragon J, et al. Drug-eluting stenting is superior to bare metal stenting in saphenous vein grafts. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;66(4):507-511.
177. Hoffmann R, Pohl T, Köster R, et al. Implantation of paclitaxel-eluting stents in saphenous vein grafts: clinical and angiographic follow-up results from a multicentre study. *Heart* 2007;93(3):331-334.
178. Applegate RJ, Sacrinty M, Kutcher M, et al. Late outcomes of drug-eluting versus bare metal stents in saphenous vein grafts: propensity score analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72(1):7-12.
179. Brodie BR, Wilson H, Stuckey T, et al. Outcomes with drug-eluting versus bare-metal stents in saphenous vein graft intervention results from the STENT (strategic transcatheter evaluation of new therapies) group. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(11):1105-1112.
180. Mehilli J, Pache J, Abdel-Wahab M, et al; ISAR-CABG Investigators. Drug-eluting versus bare-metal stents in saphenous vein graft lesions (ISAR-CABG): a randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2011;378(9796):1071-1078.
181. Mak KH, Challapalli R, Eisenberg MJ, et al. Effect of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on distal embolization during percutaneous revascularization of aortocoronary saphenous vein grafts. EPIC Investigators. Evaluation of IIb/IIIa platelet receptor antagonist 7E3 in Preventing Ischemic Complications. *Am J Cardiol* 1997;80(8):985-988.
182. Roffi M, Mukherjee D, Chew DP, et al. Lack of benefit from intravenous platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition as adjunctive treatment for percutaneous interventions of aortocoronary bypass grafts: a pooled analysis of five randomized clinical trials. *Circulation* 2002;106(24):3063-3067.
183. Baim DS, Wahr D, George B, et al; SAFER Trial Investigators. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2002;105(11):1285-1290.
184. Kereiakes DJ, Turco MA, Breall J, et al; AMERthyst Study Investigators. A novel filter-based distal embolic protection device for percutaneous intervention of saphenous vein graft lesions: results of the AMEthyst randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1(3):248-257.
185. Halkin A, Masud AZ, Rogers C, et al. Six-month outcomes after percutaneous intervention for lesions in aortocoronary saphenous vein grafts using distal protection devices: results from the FIRE trial. *Am Heart J* 2006;151(4):915, e1-e7.
186. Stone GW, Rogers C, Hermiller J, et al; FilterWire EX Randomized Evaluation Investigators. Randomized comparison of distal protection with a filter-based catheter and a balloon occlusion and aspiration system during percutaneous intervention of diseased saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2003;108(5):548-553.
187. Mauri L, Cox D, Hermiller J, et al. The PROXIMAL trial: proximal protection during saphenous vein graft intervention using the Proxis Embolic Protection System: a randomized, prospective, multicenter clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(15):1442-1449.
188. Stone GW, Reifart NJ, Moussa I, et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part II. *Circulation* 2005;112(16):2530-2537.
189. Olivari Z, Rubartelli P, Piscione F, et al, TOAST-GISE Investigators. Immediate results and one-year clinical outcome after percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions: data from a multicenter, prospective, observational study (TOAST-GISE). *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):1672-1678.
190. Suero JA, Marso SP, Jones PG, et al. Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20-year experience. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(2):409-414.
191. Hoye A, van Domburg RT, Sonnenschein K, Surrys PW. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: the Thoraxcenter experience 1992-2002. *Eur Heart J* 2005;26(24):2630-2636.
192. Valenti R, Migliorini A, Signorini U, et al. Impact of complete revascularization with percutaneous coronary intervention on survival in patients with at least one chronic total occlusion. *Eur Heart J* 2008;29(19):2336-2342.
193. Chung CM, Nakamura S, Tanaka K, et al. Effect of recanalization of chronic total occlusions on global and regional left ventricular function in patients with or without previous myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60(3):368-374.
194. Cheng AS, Selvanayagam JB, Jerosch-Herold M, et al. Percutaneous treatment of chronic total coronary occlusions improves regional hyperemic myocardial blood flow and contractility: insights from quantitative cardiovascular magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1(1):44-53.
195. Jayasinghe R, Paul V, Rajendran S. A universal classification system for chronic total occlusions. *J Invasive Cardiol* 2008;20(6):302-304.
196. Suttorp MJ, Laarman GJ, Rahel BM, et al. Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISON II): a randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *Circulation* 2006;114(9):921-928.
197. Rahel BM, Laarman GJ, Kelder JC, et al. Three-year clinical outcome after primary stenting of totally occluded native coronary arteries: a randomized comparison of bare-metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions (Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries [PRISON] II study). *Am Heart J* 2009;157(1):149-155.
198. Rubartelli P, Petronio AS, Guiducci V, et al, Gruppo Italiano di Studio sullo Stent nelle Occlusioni Coronariche II GISE Ingestigators. Comparison of sirolimus-eluting and bare metal stent for treatment of patients with total coronary occlusions: results of the GISSOC II-GISE multicentre randomized trial. *Eur Heart J* 2010;31(16):2014-2020.
199. Werner GS, Krack A, Schwarz G, et al. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(12):2301-2306.
200. Nakamura S, Muthusamy TS, Bae JH, et al. Impact of sirolimus-eluting stent on the outcome of patients with chronic total occlusions. *Am J Cardiol* 2005;95(2):161-166.
201. Colmenarez HJ, Escaned J, Fernández C, et al. Efficacy and safety of drug-eluting stents in chronic total coronary occlusion recanalization: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(17):1854-1866.
202. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, et al, Nordic PCI Study Group. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation* 2006;114(18):1955-1961.
203. Tsuchida K, Colombo A, Lefèvre T, et al. The clinical outcome of percutaneous treatment of bifurcation lesions in multivessel coronary artery disease with the sirolimus-eluting stent: insights from the Arterial Revascularization Therapies Study part II (ARTS II). *Eur Heart J* 2007;28(4):433-442.
204. Colombo A, Moses JW, Morice MC, et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 2004;109(10):1244-1249.
205. Pan M, de Lezo JS, Medina A, et al. Rapamycin-eluting stents for the treatment of bifurcated coronary lesions: a randomized comparison of a simple versus complex strategy. *Am Heart J* 2004;148(5):857-864.
206. Ferenc M, Gick M, Kienzle RP, et al. Randomized trial on routine vs. provisional T-stenting in the treatment of de novo coronary bifurcation lesions. *Eur Heart J* 2008;29(23):2859-2867.
207. Zhang F, Dong L, Ge J. Simple versus complex stenting strategy for coronary artery bifurcation lesions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2009;95(20):1676-1681.
208. Solar RJ. The Y Med sidekick stent delivery system for the treatment of coronary bifurcation and ostial lesions. *Cardiovascular Revascularization Therapies*, Washington, DC, 2007.
209. Lefèvre T, Ormiston J, Guagliumi G, et al. The Frontier stent registry: safety and feasibility of a novel dedicated stent for the treatment of bifurcation coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(4):592-598.
210. Lefevre, T. Invatec twin rail bifurcation stent. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics. Washington, DC, 2005.
211. Ormiston J, Webster M, El-Jack S, et al. The AST petal dedicated bifurcation stent: first-in-human experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70(3):335-340.
212. Kaplan AV, Ramcharitar S, Louvard Y, et al. Tryton I, First-In-Man (FIM) Study: acute and 30 day outcome. A preliminary report. *EuroIntervention* 2007;3(1):54-59.
213. Costa RA. Preliminary results of the novel TMI (TriReme Medical Inc) Antares side branch adaptive system (Antares SAS Stent) for the treatment of de novo coronary bifurcation lesions - SCAI-ACCi2 Interventional E-Abstract 2900-123. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:B51.
214. Doi H, Maehara A, Mintz GS, et al. Serial intravascular ultrasound analysis of bifurcation lesions treated using the novel self-expanding sideguard side branch stent. *Am J Cardiol* 2009;104(9):1216-1221.
215. Radner S. Thoracal aortography by catheterization from the radial artery; preliminary report of a new technique. *Acta Radiol* 1948;29(2):178-180.
216. Jolly SS, Amlani S, Hamon M, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2009;157(1):132-140.
217. Spaulding C, Lefèvre T, Funck F, et al. Left radial approach for coronary angiography: results of a prospective study. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;39(4):365-370.
218. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al; RIVAL trial group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377(9775):1409-1420.
219. Kantrowitz A, Tjonneland S, Freed PS, et al. Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *JAMA* 1968;203(2):113-118.
220. Kovack PJ, Rasak MA, Bates ER, et al. Thrombolysis plus aortic counterpulsation: improved survival in patients who present to community hospitals with cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(7):1454-1458.
221. Barron HV, Every NR, Parsons LS, et al; Investigators in the National Registry of Myocardial Infarction 2. The use of intra-aortic balloon counterpulsation in patients with cardiogenic shock

complicating acute myocardial infarction: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Am Heart J* 2001;141(6):933-939.

222. Sjauw KD, Engström AE, Vis MM, et al. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J* 2009;30(4):459-468.
223. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Canadian Cardiovascular Society. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110(9):e82-e292.
224. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Muncy D. Intra-aortic balloon counterpulsation before primary percutaneous transluminal coronary angioplasty reduces catheterization laboratory events in high-risk patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;84(1):18-23.
225. Briguori C, Sarais C, Pagnotta P, et al. Elective versus provisional intra-aortic balloon pumping in high-risk percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 2003;145(4):700-707.
226. Mishra S, Chu WW, Torguson R, et al. Role of prophylactic intra-aortic balloon pump in high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006;98(5):608-612.
227. Patel MR, Smalling RW, Thiele H, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: the CRISP AMI randomized trial. *JAMA* 2011;306(12):1329-1337.
228. Thiele H, Sick P, Boudriot E, et al. Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2005;26(13):1276-1283.
229. Burkhoff D, Cohen H, Brunckhorst C, O'Neill WW, TandemHeart Investigators. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J* 2006;152(3):469, e1-e8.
230. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(19):1584-1588.
231. Dixon SR, Henriques JP, Mauri L, et al. A prospective feasibility trial investigating the use of the Impella 2. 5 system in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention (The PROTECT I Trial): initial U.S. experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(2):91-96.
232. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology: the dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92(8):2333-2342.
233. Fischer JJ, Samady H, McPherson JA, et al. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol* 2002;90(3):210-215.
234. Stone GW, Hodgson JM, St Goar FB, et al. Improved procedural results of coronary angioplasty with intravascular ultrasound-guided balloon sizing: the CLOUT Pilot Trial. Clinical Outcomes With Ultrasound Trial (CLOUT) Investigators. *Circulation* 1997;95(8):2044-2052.
235. de Jaegere P, Mudra H, Figulla H, et al. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study). *Eur Heart J* 1998;19(8):1214-1223.
236. Castagna MT, Mintz GS, Leiboff BO, et al. The contribution of "mechanical" problems to in-stent restenosis: an intravascular ultrasonographic analysis of 1090 consecutive in-stent restenosis lesions. *Am Heart J* 2001;142(6):970-974.
237. Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B, et al. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation* 2005;111(12):1551-1555.
238. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, et al. Fractional flow reserve: a useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995;92(11):3183-3193.
239. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334(26):1703-1708.
240. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 2001;104(2):157-162.
241. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360(3):213-224.
242. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(3):177-184.
243. Hoff SJ. Off-pump coronary artery bypass: techniques, pitfalls, and results. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009;21(3):213-223.
244. Reference deleted in proofs.
245. Nwaejike N, Mansha M, Bonde P, Campalani G. Myocardial revascularization by off pump coronary bypass surgery (OPCABG): a ten year review. *Ulster Med J* 2008;77(2):106-109.
246. MacGillivray TE, Vlahakes GJ. Patency and the pump—the risks and benefits of off-pump CABG. *N Engl J Med* 2004;350(1):3-4.
247. Halkos ME, Puskas JD. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. *Surg Clin North Am* 2009;89(4):913-922, ix.
248. Sedrakyan A, Wu AW, Parashar A, et al. Off-pump surgery is associated with reduced occurrence of stroke and other morbidity as compared with traditional coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of systematically reviewed trials. *Stroke* 2006;37(11):2759-2769.
249. Møller CH, Penninga L, Wetterslev J, et al. Clinical outcomes in randomized trials of off- vs. on-pump coronary artery bypass surgery: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *Eur Heart J* 2008;29(21):2601-2616.
250. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, et al. Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2009;361(19):1827-1837.
251. Cheng DC, Martin J, Novick RJ. OPCAB surgery versus on-pump surgery: the beat goes on. *Innovations (Phila)* 2010;5(2):67-69.
252. Puskas JD, Mack MJ, Smith CR. On-pump versus off-pump CABG. *N Engl J Med* 2010;362(9):851, author reply 853-854.
253. Peterson ED. Innovation and comparative-effectiveness research in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2009;361(19):1897-1899.
254. DeRose JJ. Current state of integrated "hybrid" coronary revascularization. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009;21(3):229-236.
255. Sellke FW, Chu LM, Cohn WE. Current state of surgical myocardial revascularization. *Circ J* 2010;74(6):1031-1037.
256. Karpuzoglu OE, Ozay B, Sener T, et al. Comparison of minimally invasive direct coronary artery bypass and off-pump coronary artery bypass in single-vessel disease. *Heart Surg Forum* 2009;12(1):E39-E43.
257. Holzhey DM, Jacobs S, Mochalski M, et al. Seven-year follow-up after minimally invasive direct coronary artery bypass: experience with more than 1300 patients. *Ann Thorac Surg* 2007;83(1):108-114.
258. Jacobs S, Holzhey D, Walther T, et al. Redo minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2005;80(4):1336-1339.
259. Vassiliades TA Jr, Reddy VS, Puskas JD, Guyton RA. Long-term results of the endoscopic atraumatic coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg* 2007;83(3):979-984, discussion 984-985.
260. Weerasinghe A, Bahrami T. Bilateral MIDCAB for triple vessel coronary disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4(6):523-525.
261. McGinn JT Jr, Usman S, Lapierre H, et al. Minimally invasive coronary artery bypass grafting: dual-center experience in 450 consecutive patients. *Circulation* 2009;120(11 Suppl):S78-S84.
262. Guida MC, Pecora G, Bacalao A, et al. Multivessel revascularization on the beating heart by anterolateral left thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2006;81(6):2142-2146.
263. Lapierre H, Chan V, Ruel M. Off-pump coronary surgery through mini-incisions: is it reasonable? *Curr Opin Cardiol* 2006;21(6):578-583.
264. Robicsek F. Robotic cardiac surgery: time told! *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(2):243-246.
265. Modi P, Rodriguez E, Chitwood WR Jr. Robot-assisted cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9(3):500-505.
266. Martens TP, Argenziano M, Oz MC. New technology for surgical coronary revascularization. *Circulation* 2006;114(6):606-614.
267. Subramanian VA, Patel NU, Patel NC, Loulmet DF. Robotic assisted multivessel minimally invasive direct coronary artery bypass with port-access stabilization and cardiac positioning: paving the way for outpatient coronary surgery? *Ann Thorac Surg* 2005;79(5):1590-1596, discussion 1590-1596.
268. Srivastava S, Gadasalli S, Agusala M, et al. Use of bilateral internal thoracic arteries in CABG through lateral thoracotomy with robotic assistance in 150 patients. *Ann Thorac Surg* 2006;81(3):800-806, discussion 806.
269. Katz MR, Bonatti JO. Totally endoscopic coronary artery bypass grafting on the arrested heart. *Heart Surg Forum* 2007;10(4):E338-E343.
270. de Cannière D, Wimmer-Greinecker G, Cichon R, et al. Feasibility, safety, and efficacy of totally endoscopic coronary artery bypass grafting: multicenter European experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134(3):710-716.
271. Ak K, Wimmer-Greinecker G, Dzemali O, et al. Totally endoscopic sequential arterial coronary artery bypass grafting on the beating heart. *Can J Cardiol* 2007;23(5):391-392.
272. Popma JJ, Nathan S, Hagberg RC, Khabbaz KR. Hybrid myocardial revascularization: an integrated approach to coronary revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75(Suppl 1):S28-S34.
273. Kobayashi J. Radial artery as a graft for coronary artery bypass grafting. *Circ J* 2009;73(7):1178-1183.
274. Kurlansky P. Thirty-year experience with bilateral internal thoracic artery grafting: where have we been and where are we going? *World J Surg* 2010;34(4):646-651.
275. Jorapur V, Cano-Gomez A, Conde CA. Should saphenous vein grafts be the conduits of last resort for coronary artery bypass surgery? *Cardiol Rev* 2009;17(5):235-242.
276. Cohn LH. *Cardiac Surgery in the Adult*, 3rd ed., New York, 2008, McGraw–Hill, p 1704.
277. Damgaard S, Steinbruchel DA, Kjaergard HK. An update on internal mammary artery grafting for coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 2005;20(6):521-524.
278. Sabik JF 3rd, Lytle BW, Blackstone EH, et al. Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system. *Ann Thorac Surg* 2005;79(2):544-551, discussion 544-551.
279. Hayward PA, Gordon IR, Hare DL, et al. Comparable patencies of the radial artery and right internal thoracic artery or saphenous vein beyond 5 years: results from the Radial Artery Patency and Clinical Outcomes trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139(1):60-65, discussion 65-67.
280. Kurlansky PA, Traad EA, Dorman MJ, et al. Thirty-year follow-up defines survival benefit for second internal mammary artery in propensity-matched groups. *Ann Thorac Surg* 2010;90(1):101-108.
281. Benedetto U, Angeloni E, Refice S, Sinatra R. Radial artery versus saphenous vein graft patency: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139(1):229-231.
282. Slaughter MS. The ideal conduit for surgical revascularization: the quest for the holy grail continues. *Circulation* 2010;122(9):857-858.
283. Fukui T, Tabata M, Manabe S, et al. Graft selection and one-year patency rates in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2010;89(6):1901-1905.
284. Sasaki H. The right gastroepiploic artery in coronary artery bypass grafting. *J Card Surg* 2008;23(4):398-407.
285. Malvindi PG, Jacob K, Kallikourdis A, Vitale N. What is the patency of the gastroepiploic artery when used for coronary artery bypass grafting? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6(3):397-402.
286. Byrne JG, Leacche M, Vaughan DE, Zhao DX. Hybrid cardiovascular procedures. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1(5):459-468.
286a. Angelini GD, Wilde P, Salerno TA, et al. Integrated left small thoracotomy and angioplasty for multivessel coronary artery revascularisation. *Lancet* 1996;347(9003):757-758.
287. Byrne JG, Leacche M, Unic D, et al. Staged initial percutaneous coronary intervention followed by valve surgery ("hybrid approach") for patients with complex coronary and valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(1):14-18.
288. Bonatti J, Schachner T, Bonaros N, et al. Simultaneous hybrid coronary revascularization using totally endoscopic left internal mammary artery bypass grafting and placement of rapamycin eluting stents in the same interventional session. The COMBINATION pilot study. *Cardiology* 2008;110(2):92-95.
289. Kon ZN, Brown EN, Tran R, et al. Simultaneous hybrid coronary revascularization reduces postoperative morbidity compared with results from conventional off-pump coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(2):367-375.
290. Gilard M, Bezon E, Cornily JC, et al. Same-day combined percutaneous coronary intervention and coronary artery surgery. *Cardiology* 2007;108(4):363-367.
291. Meredith IT, Ormiston J, Whitbourn R, et al. First-in-human study of the Endeavor ABT-578-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent system in de novo native coronary artery lesions: Endeavor I Trial. *EuroIntervention* 2005;1(2):157-164.
292. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, et al; ENDEAVOR II Investigators. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006;114(8):798-806.

293. Kandzari DE, Leon MB, Popma JJ, et al; ENDEAVOR III Investigators. Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(12):2440-2447.
294. Rasmussen K, Maeng M, Kaltoft A, et al; SORT OUT III study group. Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care (SORT OUT III): a randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2010;375(9720):1090-1099.
295. Park DW, Kim YH, Yun SC, et al. Comparison of zotarolimus-eluting stents with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization: the ZEST (comparison of the efficacy and safety of zotarolimus-eluting stent with sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stent for coronary lesions) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(15):1187-1195.
296. Yeung AC, Leon MB, Jain A, et al; RESOLUTE US Investigators. Clinical evaluation of the Resolute zotarolimus-eluting coronary stent system in the treatment of de novo lesions in native coronary arteries: the RESOLUTE US clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(17):1778-1783.
297. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011;124(23):e574-651.
298. Wijns W, Kolh P, Canchin N, et al; Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31(20):2501-2555.
299. Bell AD, Roussin A, Cartier R, et al; Canadian Cardiovascular Society. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol* 2011;27 (Suppl A):S1-S59.
300. Kettering K. Minimally invasive direct coronary artery bypass grafting: a meta-analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2008;49(6):793-800.
301. Narasimhan S, Srinivas VS, DeRose JJ Jr. Hybrid coronary revascularization: a review. *Cardiol Rev* 2011;19(3):101-107.
302. Friedrich GJ, Bonatti J. Hybrid coronary artery revascularization: review and update 2007. *Heart Surg Forum* 2007;10(4):E292-E296.
303. Mishra YK, Collison SP, Malhotra R, et al. Ten-year experience with single-vessel and multivessel reoperative off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(3):527-532.
304. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. *Ann Thorac Surg* 2004;77(1):93-101.
305. Albertini A, Lochegnies A, El Khoury G, et al. Use of the right gastroepiploic artery as a coronary artery bypass graft in 307 patients. *Cardiovasc Surg* 1998;6(4):419-423.
306. Goldman S, Sethi GK, Holman W, et al. Radial artery grafts vs saphenous vein grafts in coronary artery bypass surgery: a randomized trial. *JAMA* 2011;305(2):167-174.
307. Collins P, Webb CM, Chong CF, Moat NE; Radial Artery Versus Saphenous Vein Patency (RSVP) Trial Investigators. Radial artery versus saphenous vein patency randomized trial: five-year angiographic follow-up. *Circulation* 2008;117(22):2859-2864.

PARTE III

INSUFICIENCIA CARDÍACA

CAPÍTULO 12 Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca en el entorno ambulatorio

Michael M. Givertz y Jay N. Cohn

La insuficiencia cardíaca es un problema de salud pública que está en aumento.[1] En las dos últimas décadas se han producido avances considerables en los conocimientos de los mecanismos fisiopatológicos básicos que explican el síndrome clínico de la insuficiencia cardíaca (IC), el carácter progresivo de la remodelación ventricular izquierda (VI) y las elevadas tasas de mortalidad asociadas. Más aún, en estudios controlados y aleatorizados (RCT) se ha demostrado que algunos fármacos, como los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (ECA), antagonistas del receptor de angiotensina (ARA), β-bloqueantes y antagonistas de la aldosterona, reducen las tasas de mortalidad y mejoran el estado funcional. No obstante, la morbilidad asociada a la IC sigue siendo alta y muchos pacientes no reciben un tratamiento óptimo.[2] Estas observaciones han estimulado la formulación de directrices específicas para el tratamiento de pacientes con IC crónica.[3,4] En los años venideros se prestará mayor atención no solo a la investigación permanente en busca de tratamientos más eficaces, sino también a las iniciativas formativas que faciliten la utilización de los tratamientos existentes por el personal sanitario.

En este capítulo se revisan las estrategias actuales del tratamiento farmacológico utilizado en pacientes ambulatorios con IC crónica. En cada sección se presenta la información más idónea sobre los mecanismos fisiopatológicos, junto a los datos procedentes de estudios clínicos importantes que aportan la justificación científica de las recomendaciones de tratamiento. En aquellas áreas en las que se haya llegado a un consenso importante sobre el tratamiento médico, se aportan las recomendaciones basadas en la evidencia del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) y la Heart Failure Society of America (HFSA)[3,4] y en las que los datos sobre los mecanismos y tratamientos sean escasos se comentan la opinión de consenso entre los especialistas en IC y sus recomendaciones empíricas. Además, en cada sección se incluyen consejos prácticos que pueden utilizarse en la práctica clínica cotidiana. En el capítulo 28 de la novena edición de *Braunwald. Tratado de cardiología,* se puede encontrar un análisis más extenso de los fármacos utilizados en el tratamiento de la IC.

Fisiopatología y sistema de estadificación: objetivos del tratamiento

La fisiopatología básica de la IC (incluidos los mecanismos de adaptación a corto plazo, la remodelación crónica ventricular y vascular y los ajustes neurohormonales, paracrinos y autocrinos) se comenta ampliamente en el capítulo 25 de *Braunwald. Tratado de cardiología* y en otras revisiones.[5,6] Hay tres conceptos fisiopatológicos importantes que han tenido un efecto sustancial en la estrategia global de tratamiento. El primero de ellos reconoce el carácter sistémico del síndrome clínico de la IC. Aunque el problema principal está relacionado con la anomalía en el miocardio, muchos de los signos y síntomas de presentación están relacionados con la disfunción de órganos diana, incluidos los pulmones, el hígado, los riñones y el músculo esquelético. El hecho de que la IC sea un proceso sistémico hace que sea poco probable que un solo tratamiento logre generar una respuesta completa. Un segundo concepto importante es el relacionado con las interacciones entre la disfunción miocárdica, la activación de sistemas neurohormonales y la progresión de la enfermedad (fig. 12-1). Este modelo resalta el hecho de que, aunque la IC esté relacionada con una anomalía primaria en la función miocárdica, ya sea genética o adquirida, en ausencia de una nueva lesión directa al corazón, es posible que se registren un posterior deterioro de la propia función miocárdica e hipertrofia progresiva, dilatación o ambas. El modelo también ayuda a explicar la ausencia de signos y síntomas de IC en algunos pacientes que tienen una disfunción ventricular importante y justifica el tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina y β-bloqueantes en pacientes con disfunción asintomática del VI. Por último, en este modelo se resalta el hecho de que los tratamientos utilizados que no tienen acción intrínseca en la anomalía primaria del miocardio también pueden aportar beneficios sustanciales en la IC. En consecuencia, los inhibidores de la ECA reducen el tono vasoconstrictor y la toxicidad mediada por la angiotensina en el corazón, la red vascular y los riñones, y se asocian a una mejoría notable de los síntomas y la supervivencia. Por el contrario, los fármacos que activan las vías neurohormonales, como los

inótropos positivos orales, tienen un efecto neutro o adverso sobre la supervivencia a largo plazo.

Un tercer concepto que ha aparecido a raíz de los estudios clínicos aleatorizados realizados es que todas las intervenciones terapéuticas deben ser objeto de un análisis crítico con respecto a dos criterios de valoración diferentes, pero igualmente importantes: 1) la mejoría de los síntomas o la calidad de vida, y 2) la mejoría de la supervivencia. Aunque es preferible que todas las intervenciones tengan un efecto concordante en esos criterios de valoración, ello no siempre sucede (tabla 12-1). Por ejemplo, los diuréticos son muy eficaces reduciendo los signos y síntomas de IC, pero se desconocen sus efectos en la supervivencia. Por el contrario, los β-bloqueantes reducen las hospitalizaciones y prolongan la supervivencia, pero sus efectos sobre la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida son menos evidentes. La distinción entre los dos criterios de valoración también se refleja en la prioridad que se dé al tratamiento de subgrupos de pacientes diferentes. Por ejemplo, los pacientes con disfunción asintomática del VI no requieren un tratamiento que reduzca los síntomas, pero se benefician de tratamientos que frenen la progresión de la enfermedad y prolongue la vida. Por el contrario, un paciente con IC avanzada se beneficia de cualquier tratamiento que alivie los síntomas al final de la vida.

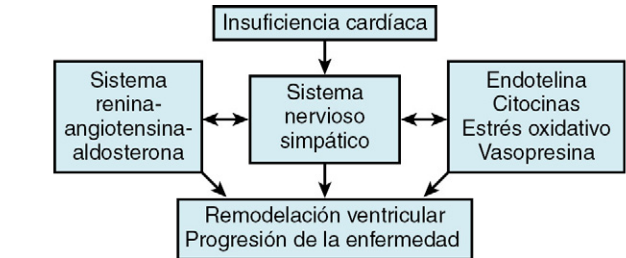


FIGURA 12-1 Secuencia de episodios propuesta en la progresión de la insuficiencia cardíaca. Después de la lesión inicial varios mediadores secundarios como noradrenalina, angiotensina y el estrés mecánico actúan en el miocardio para causar la remodelación ventricular. En la insuficiencia cardíaca se observa la regulación positiva de otros mediadores biológicos, como la endotelina, las citocinas proinflamatorias y las especies reactivas de oxígeno, que contribuyen a la progresión de la enfermedad.

En 2001, el comité de redacción de las directrices del ACC/AHA propuso un nuevo abordaje para clasificar la IC en el que se resaltaba tanto el desarrollo como la progresión de la enfermedad. Los pacientes en estadios A y B tienen un riesgo alto de desarrollar IC; entre ellos se incluyen los pacientes sin enfermedad cardíaca estructural (estadio A) y con enfermedad cardíaca estructural pero sin signos o síntomas de IC (estadio B). Los pacientes en estadio C y D tienen enfermedad cardíaca estructural con síntomas de IC previos o actuales (estadio C) o IC resistente al tratamiento, que requiere intervenciones especializadas (estadio D; fig. 12-2). En este sistema de estadificación se reconoce que: 1) existen factores de riesgo conocidos y requisitos estructurales previos para el desarrollo de IC; 2) los tratamientos utilizados antes de la disfunción del VI o del desarrollo de los síntomas pueden reducir la morbilidad y las tasas de mortalidad; 3) se espera que los pacientes evolucionen de un estadio al siguiente, a menos que se frene tal evolución mediante el tratamiento, y 4) todos los pacientes se benefician del tratamiento de un factor de riesgo, que puede ser el control de la presión arterial, tratamiento lipídico, ejercicio y abandono del consumo del tabaco. Este capítulo se centra principalmente en pacientes en estadio C con descenso de la fracción de eyección, sobre los cuales existe una gran base de evidencias para orientar el tratamiento (tabla 12-2). Por el contrario, el comentario sobre las recomendaciones empíricas de los pacientes con IC y fracción de eyección conservada es más limitado.

Diuréticos y restricción de sodio

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Una anomalía frecuente en los pacientes con IC es la expansión del volumen extracelular, que se manifiesta con congestión pulmonar, edema periférico, ascitis, elevación de la presión venosa yugular y síntomas como edema de tobillo, disnea de esfuerzo y distensión abdominal. Esas anomalías están relacionadas en parte con una intensa retención de sodio por el riñón, debida a la interacción compleja entre

Estadio		Descripción del paciente
A	Riesgo relativo alto de desarrollar IC	• Hipertensión • EAC • Diabetes mellitus • Antecedentes familiares de miocardiopatía
B	IC asintomática (pre-IC)	• IM previo • Disfunción sistólica del VI • Enfermedad valvular asintomática
C	IC sintomática	• Diagnóstico de enfermedad estructural cardíaca • Sensación de disnea y cansancio • Disminución de la tolerancia al ejercicio
D	IC terminal resistente	• Síntomas intensos en reposo a pesar del tratamiento médico máximo (p. ej., pacientes hospitalizados recientemente o que no pueden ser dados de alta hospitalaria de forma segura sin intervenciones especializadas)

FIGURA 12-2 Sistema de clasificación de la insuficiencia cardíaca del American College of Cardiology/American Heart Association. *EAC,* enfermedad arterial coronaria; *IC,* insuficiencia cardíaca; *IM,* infarto de miocardio; *VI,* ventrículo izquierdo.

TABLA 12-1 Fármacos utilizados en la insuficiencia cardíaca: efectos divergentes en los objetivos terapéuticos

FÁRMACO	TASA DE MORTALIDAD	TOLERANCIA AL EJERCICIO	CALIDAD DE VIDA
Inhibidor de la ECA	↓ 20%	Mejoría leve	Mejoría leve
β-bloqueante	↓ 35%	Mejoría leve o ninguna	Mejoría leve o ninguna
Antagonista de la aldosterona	↓ 30%	Mejoría leve o ninguna	Mejoría leve
Digoxina	No efecto	Mejoría leve	Se desconoce
Diurético	Se desconoce	Mejoría moderada	Mejoría moderada

ECA, enzima conversora de angiotensina.

TABLA 12-2 Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca en función del estadio		
ESTADIO	**FÁRMACO**	**INDICACIONES SELECCIONADAS**
A	Inhibidor de la ECA o ARA	Enfermedad vascular, diabetes, hipertensión arterial
B	Inhibidor de la ECA o ARA	IM reciente o antiguo, DVI asintomática, HVI hipertensiva
	β-bloqueante	IM reciente o antiguo, DVI asintomática
C	Inhibidor de la ECA o ARA	Todos los pacientes si no está contraindicado
	β-bloqueante	Todos los pacientes si no está contraindicado
	Diuréticos	Retención de líquido
	Antagonista de la aldosterona	DVI sintomática, insuficiencia cardíaca post-IM y DVI
	Hidralacina y nitratos	Insuficiencia cardíaca sintomática, afroamericanos
	ARA (añadidos a un inhibidor de la ECA)	Insuficiencia cardíaca sintomática
	Digoxina	Insuficiencia cardíaca sintomática, fibrilación auricular
D	Inhibidor de la ECA o ARA	Todos los pacientes si no está contraindicado o no se tolera
	β-bloqueante	Clase IV de la NYHA estable
	Diuréticos	Retención de líquido
	Digoxina	Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida
	Inótropos positivos	Puente al trasplante o terminales

ARA, antagonista del receptor de angiotensina; *DVI,* disfunción ventricular izquierda; *ECA,* enzima conversora de angiotensina; *HVI,* hipertrofia ventricular izquierda; *IM,* infarto de miocardio; *NYHA,* New York Heart Association.

descenso del gasto cardíaco y perfusión renal, redistribución del flujo sanguíneo intrarrenal hacia la médula con conservación de sodio, activación neurohormonal sistémica y local y aumento de la actividad nerviosa simpática renal.[7] Los diuréticos son el pilar del tratamiento farmacológico de los pacientes con signos y síntomas relacionados con la expansión del volumen extracelular. Aunque la restricción de la ingesta de sodio en la dieta es una medida que se recomienda a todos los pacientes con IC que reciben tratamiento con diuréticos, esta recomendación se implanta mal en muchas situaciones clínicas. La eficacia de los diuréticos disminuye cuando no se consigue implantar correctamente una dieta con restricción de sodio y, además, aumenta la dosis necesaria y se agrava la pérdida de potasio.

RESTRICCIÓN DE SODIO

En algunos estudios contemporáneos se ha evaluado específicamente el efecto de la ingesta de sodio en la dieta de la IC. Cody et al.[8] estudiaron 10 pacientes con IC grave que estaban siendo seguidos en un centro de investigación clínica después de retirar todo el tratamiento vasodilatador y diurético y de administrar una dieta con contenido muy bajo (~200 mg/día) o moderado de sodio (~2.000 mg/día). La dieta muy baja de sodio se asoció a una reducción significativa del peso, de la presión media en arteria pulmonar y presión de enclavamiento capilar pulmonar media. Por el contrario, una dieta rica en sal en pacientes con IC leve aumenta los volúmenes del VI, disminuye las concentraciones de renina y aldosterona y reduce la excreción diaria de sodio.[9] Por tanto, se reduce la capacidad de excretar una carga de sodio, incluso en pacientes sin signos o síntomas de congestión. Otros estudios realizados en pacientes con cardiopatía hipertensiva[10] e IC con fracción de eyección conservada[11] hacen pensar que la restricción de sodio reduce los péptidos natriuréticos, atenúa la remodelación ventricular y mejora la situación clínica.

El nivel recomendado de restricción de sodio depende de los antecedentes y de la gravedad de la formación del edema. En pacientes con disfunción asintomática del VI, una restricción prudente de sodio a no más de 3.500 mg/día probablemente sea razonable. Los pacientes con IC leve normalmente tienen que restringir la ingesta a menos de 2.500 mg/día, pero los pacientes con IC moderada o grave deben reducirla a

TABLA 12-3 Alimentos ricos en sodio		
ALIMENTO	**RACIÓN**	**SODIO (MG)**
Queso americano	30 g	406
Atún en lata	90 g	288
Jamón	90 g	1.114
Perrito caliente	1	639
Espaguetis preparados	230 g	1.124
Pan, blanco	1 rebanada	114
Chips de maíz	60 g	462
Sopa de pollo con tallarines	1 taza	1.107
Judías en lata	1 taza	326
Salsa de soja	1 cucharada	1.029
Aliño italiano	1 cucharada	116
Big Mac	1	1.010
Whopper con queso	1	1.450

TABLA 12-4 Tratamiento con diuréticos en la insuficiencia cardíaca		
NOMBRE GENÉRICO	**DOSIS ORAL HABITUAL**	**DURACIÓN DE LA ACCIÓN**
Diuréticos del asa		
Furosemida	40-160 mg/día	6-8 h
Bumetanida	0,5-4 mg/día	4-6 h
Torasemida	10-40 mg/día	2-4 h
Ácido etacrínico	50-150 mg/día	6-8 h
Tiacidas y diuréticos tiacídicos		
Clorotiacida	500-1.000 mg/día	6-12 h
Hidroclorotiacida	25-100 mg/día	>12 h
Metolazona	2,5-10 mg/día	24-48 h
Clortalidona	100 mg/día	24 h
Indapamida	1,25-5 mg/día	24 h
Diuréticos ahorradores de potasio		
Espironolactona	25-100 mg/día	3 días después de comenzar la administración
Triamtereno	100-200 mg/día	8-16 h
Amilorida	5-10 mg/día	24 h

menos de 2.000 mg/día. Los principios importantes consisten en sustituir la sal de mesa con hierbas y otras especias, evitar alimentos habituales que contienen grandes cantidades de sodio (tabla 12-3), leer atentamente las etiquetas de los alimentos y cocinar con carnes y verduras frescas. Las claves del cumplimiento son la educación del paciente y la familia por personal de enfermería especializado, derivación a nutricionistas y utilización de textos y sitios web dirigidos al paciente, como www.hfsa.org.[12]

DIURÉTICOS

Mecanismos de acción

Los diuréticos inhiben la reabsorción de sodio en el riñón y aumentan la excreción urinaria de sodio y agua.[13,14] Hay varios diuréticos disponibles (tabla 12-4), que normalmente se clasifican en función del lugar de acción en el riñón. Los diuréticos tiacidas inhiben el simportador de sodio-cloruro en el túbulo contorneado distal, donde se reabsorbe aproximadamente el 30 al 35% de la carga de sodio filtrada. No obstante, la reabsorción de sodio en el túbulo proximal aumenta a medida que disminuyen la función cardíaca y la perfusión renal,

desde aproximadamente el 65 al 80 y al 90% de la carga filtrada, por lo que los diuréticos tiacidas son menos eficaces. En consecuencia, en la mayoría de los pacientes con IC y edema se prefiere un diurético del asa como fármaco inicial, ya que inhibirá el simportador de sodio-potasio-cloruro en la rama ascendente gruesa del asa de Henle y provocará un incremento importante de la excreción fraccionada de sodio. Además, los diuréticos del asa inhiben la concentración de solutos en el intersticio medular y, por tanto, disminuyen la fuerza motriz de la reabsorción de agua en el conducto colector. Como los diuréticos del asa y las tiacidas también causan la excreción de potasio, para mantener la normopotasemia puede ser necesario administrar tratamiento adyuvante con diuréticos ahorradores de potasio que actúan en el túbulo distal y el conducto colector. (Para un análisis más detallado sobre la farmacología de los diuréticos, consulte el capítulo 28 de *Braunwald. Tratado cardiología*.)

Acontecimientos adversos

A pesar de la amplia aceptación de los diuréticos, presentan varios acontecimientos adversos a largo plazo que comprenden la depleción de electrólitos, la activación neurohormonal, la hipotensión y la insuficiencia renal. El tratamiento crónico con diuréticos puede provocar hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia y alcalosis metabólica. La hipopotasemia y la hipomagnesemia son motivos especiales de preocupación, ya que pueden precipitar arritmias en pacientes con IC. Además de la depleción de electrólitos, los diuréticos pueden aumentar las concentraciones de ácido úrico y contribuyen al desarrollo o reagudización de la gota.[15] Un acontecimiento adverso de los diuréticos que puede ser particularmente importante en pacientes con IC es la activación de las vías neurohormonales.[16] Los mecanismos por los que los diuréticos estimulan la liberación de renina y noradrenalina no están aún perfectamente definidos, pero tienen tres consecuencias fisiopatológicas importantes. En primer lugar, la secreción de renina aumentará la secreción de aldosterona, lo que favorecerá la retención de sodio. En segundo lugar, el aumento de la vasoconstricción secundario al aumento de las concentraciones de angiotensina II y noradrenalina pueden tener un efecto de retroalimentación positiva, en el que el aumento de la impedancia al vaciamiento ventricular provoca la disfunción ventricular progresiva. En tercer lugar, la noradrenalina, la angiotensina II y la aldosterona ejercen efectos tóxicos directos en el miocardio que provocan la remodelación ventricular y un efecto proarrítmico. Por último, la activación neurohormonal es un factor predictivo potente de aumento de la tasa de mortalidad.[17] Por lo tanto, es posible que la estimulación neurohormonal asociada a diuréticos pudiera asociarse a un efecto adverso en la supervivencia a largo plazo.[18]

La asociación del tratamiento diurético con la activación neurohormonal tiene una influencia importante en la mejor utilización de los diuréticos en pacientes con IC. Como ya hemos comentado, es útil reforzar la restricción de sodio en la dieta en los pacientes que requieran dosis altas de diuréticos. En segundo lugar, es importante resaltar que muchos de los acontecimientos adversos de la estimulación neurohormonal que provocan los diuréticos pueden ser bloqueados por la administración concomitante de un inhibidor de la ECA (o un ARA) y un β-bloqueante. Con el tratamiento combinado, puede obtenerse el efecto beneficioso de los diuréticos, pero se bloquea el incremento de la angiotensina II y la aldosterona y se inhiben los efectos de la noradrenalina. También es importante comprender los efectos de los procesos secundarios que pueden hacer que el balance global de sodio retorne a la neutralidad a pesar de la administración continuada de diuréticos. La respuesta a la reducción del volumen extracelular inducida por diuréticos es una reducción de la excreción de sodio y cloruro aún mayor mediante la estimulación de la reabsorción tubular proximal, aumento de la actividad nerviosa simpática renal y aumento de la aldosterona.[19] Además, el tratamiento con diuréticos a largo plazo induce varios cambios en el conducto colector y el túbulo distal, incluidos el aumento del volumen mitocondrial, actividad trifosfatasa de adenosina e hipertrofia celular, que aumenta la reabsorción tubular distal.[20]

Los efectos de los diuréticos en la farmacocinética y la farmacodinámica pueden ser anómalos en pacientes con IC.[13] En pacientes con edema de la pared intestinal e hipoperfusión esplácnica se puede reducir la absorción de los fármacos administrados por vía oral, con lo que se retrasa el tiempo hasta la aparición y hasta la concentración máxima del diurético en orina. Salvo que la filtración glomerular (FG) sea menor de 30 ml/min, la farmacocinética de las formulaciones intravenosas (i.v.) es esencialmente normal en la IC, lo que explica la eficacia de la vía i.v. en pacientes con IC aguda descompensada (v. capítulo 14). Más aún, la respuesta farmacodinámica está atenuada en la IC, de manera que la tasa de excreción de sodio se reduce en cualquier concentración tubular renal del diurético dada. Por tanto, la dosis «techo», o la dosis por encima de la cual el aumento posterior de la excreción de sodio es mínimo, normalmente es doble en los pacientes con IC en comparación con los sujetos normales. Por este motivo, normalmente es más eficaz administrar una dosis mayor de diuréticos que aumentar la frecuencia de la administración.

Consideraciones prácticas

En estudios a corto plazo se ha demostrado que los diuréticos reducen los signos y síntomas de congestión y disminuyen las presiones de llenado cardíaco en horas o días tras comenzar el tratamiento, y en estudios a medio plazo se demuestran los efectos beneficiosos de los diuréticos en la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida. Los efectos de los diuréticos en la morbilidad y la mortalidad en la IC aún no se han estudiado. Según las directrices del ACC/AHA, los diuréticos deberían prescribirse a todos los pacientes que tienen síntomas actuales o previos de IC e indicios de retención de líquidos, y se combinan con un inhibidor de la ECA y un β-bloqueante para mantener la estabilidad clínica.[4] Más aún, unas dosis inadecuadamente bajas de los diuréticos provocarán retención de líquidos, atenuando así la respuesta a los inhibidores de la ECA e incrementando el riesgo de bloqueo β. El primer paso consiste en identificar a los pacientes que tienen retención de líquidos a partir de los síntomas (disnea, ortopnea y disnea paroxística nocturna), signos (estertores, elevación de la presión venosa yugular y edema periférico) y otras características clínicas, como aumento de peso, visitas frecuentes al consultorio como paciente ambulatorio u hospitalizaciones recurrentes. Disponemos de herramientas no invasivas que permiten reconocer la hipervolemia, como son las radiografías de tórax, concentración del péptido natriurético y ecocardiografía, si bien su sensibilidad y especificidad son escasas.[21] Además, se han desarrollado dispositivos más modernos como monitores implantables de la hemodinámica y la impedancia intratorácica[22,23] y registradores no invasivos de la respuesta a la maniobra de Valsalva[24] para el seguimiento de la IC. La evaluación de la volemia mediante albúmina radiomarcada se utiliza en centros especializados.[25] Si la evaluación clínica es dudosa, se debe valorar la realización de un cateterismo cardíaco derecho para medir las presiones de llenado intracardíacas.

En los pacientes con IC el diurético del asa que se utiliza con mayor frecuencia es furosemida, cuya administración se inicia normalmente en dosis bajas (20 a 40 mg una vez al día) hasta obtener aumento de la diuresis y pérdida de peso. La dosis o la frecuencia de administración de los diuréticos pueden ajustarse a la vez que se vigilan varios criterios de valoración. Como uno de los objetivos principales es el alivio de los síntomas, la dosis de los diuréticos puede reducirse hasta los niveles de mantenimiento cuando se ha reducido de forma satisfactoria la disnea, la ortopnea y el edema. Además, la vigilancia minuciosa de la normalización de la presión venosa yugular y la desaparición de la hepatomegalia congestiva son elementos clave para lograr la euvolemia, en especial en la IC avanzada. El desarrollo de hipotensión sintomática o azoemia necesita a menudo mantener el tratamiento diurético, pero la administración de los diuréticos puede reiniciarse con una dosis menor después de ajustar los demás medicamentos administrados para la IC, como los inhibidores de la ECA y los β-bloqueantes. Una vez resuelta la retención de líquido, se recomienda administrar una dosis de mantenimiento de los diuréticos para prevenir la recurrencia de la sobrecarga de volumen. Algunos casos seleccionados con IC leve o disfunción asintomática del VI pueden no requerir diuréticos de mantenimiento, cuando el paciente puede reducir la ingesta de sodio en la dieta aunque no hay estudios clínicos aleatorizados sobre la retirada de los diuréticos. La retirada de los diuréticos en un estudio a corto plazo dio lugar a aumentos subclínicos del estado de volumen de los marcadores de disfunción tubular.[26] No obstante, en otros estudios se ha demostrado una situación clínica estable con mejoría de la función renal y de los marcadores neurohormonales 3 meses después de interrumpir los diuréticos.[27]

Algunos pacientes presentan signos y síntomas de IC resistentes, y se etiquetan como *resistentes a diuréticos*. No obstante, es posible que

estos casos no cumplan con los regímenes terapéuticos o que no logren limitar la ingesta de sodio y líquidos, y necesitan refuerzo educativo. En pacientes con IC biventricular o derecha el edema importante de la pared intestinal puede limitar la absorción oral, por lo que el inicio de la diuresis se logra con formulaciones i.v. (furosemida o clorotiacida) o diuréticos del asa y así aumenta la biodisponibilidad oral (torasemida). En los pacientes con bajo gasto cardíaco el problema reside en el aporte inadecuado de sodio en la luz tubular debido al descenso de la perfusión renal y en el deterioro de la secreción tubular de los diuréticos. La mayoría de los pacientes responderá al aumento al doble de la dosis mejor que si se administra la misma dosis dos veces al día.

En otros casos, puede ser particularmente eficaz la combinación de un diurético del asa con un diurético tiacida o metolazona, lo que facilita la acción del diurético del asa.[28] Los mecanismos de la sinergia de los diuréticos no se conocen con detalle, pero es probable que estén relacionados con el hecho de que los diuréticos inhiban el transporte en segmentos diferentes de la nefrona. Además, la adición de un diurético tiacida puede inhibir las adaptaciones tubulares distales compensadoras y provoca una diuresis mantenida que sería mucho mayor que la obtenida aumentando simplemente la dosis del diurético del asa. La adición de metolazona puede utilizarse también para provocar episodios transitorios de acumulación de líquido. En esta estrategia se mantiene constante la dosis del diurético del asa, se reducen los errores asociados a los cambios frecuentes de posología y se reduce la exposición a largo plazo a diuréticos en dosis altas. No obstante, se necesita una monitorización estrecha porque la estrategia de la «pastilla de refuerzo» puede provocar con rapidez un exceso de diuresis con hipotensión, hipopotasemia, hiponatremia y empeoramiento de la función renal.

Durante el tratamiento a largo plazo, y en particular durante los cambios en los regímenes diuréticos, es importante vigilar la concentración de potasio, dados los importantes efectos potasiúricos de los fármacos diuréticos. Se debería vigilar la función renal mediante las concentraciones séricas de nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina, ya que pueden ser sensibles a las variaciones de la volemia o a la acción de hormonas vasoconstrictoras. Debe evitarse que la depleción de volumen sea excesiva, ya que puede provocar hipotensión y disfunción renal. En pacientes con IC coexistente y nefropatía crónica, el llamado *síndrome cardiorrenal*,[29,30] los fármacos que pudieran ser nefrotóxicos deben usarse con extrema cautela. Así, deben evitarse los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores de la ciclooxigenasa 2, ya que pueden inhibir los efectos natriuréticos de los diuréticos y deteriorar la función renal, con lo que se exacerbaría la retención de líquido. Otros fármacos, como las tiazolidinedionas[31] y pregabalina,[32] que provocan edema, están relativamente contraindicados en la IC.

Los pacientes deben pesarse en casa cada día y si no tienen una báscula hay que proporcionársela. En este proceso están implicados tanto los pacientes como el personal médico que les atiende, avisa del efecto de las transgresiones alimentarias y facilita el ajuste fino de la medicación. En pacientes seleccionados, las básculas electrónicas que transmiten diariamente la información sobre el peso, las constantes vitales y los síntomas ayudan a mantener la precisión y el cumplimiento. En caso de un aumento de peso rápido, de 1 o 1,5 kg, el aumento temporal de la dosis del diurético o la adición de metolazona o de un diurético tiacida durante 1-3 días suele ser suficiente para devolver al paciente a su peso «seco». En los pacientes con IC avanzada es importante recordar que el peso seco puede disminuir con el tiempo debido a la pérdida de masa del músculo esquelético y del tejido adiposo como consecuencia de la caquexia cardíaca.[33] La utilización de diuréticos i.v. y otras estrategias de control de líquido en los pacientes hospitalizados con IC aguda descompensada se comenta con detalle en el capítulo 14.

Inhibidores del sistema renina-angiotensina

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Hace casi 35 años se produjo un avance importante en el tratamiento de la IC al reconocerse que la función de bomba dependía fundamentalmente de la resistencia en el tracto de salida, frente a la cual tiene que vaciarse el ventrículo.[34] En estudios de hemodinámica aguda se estableció que los fármacos vasodilatadores que relajan las arteriolas periféricas desplazan la curva de función ventricular hacia arriba y a la izquierda, aumentando el gasto cardíaco sin una variación importante de la presión arterial. Además, los fármacos que incrementan la capacitancia venosa redistribuyen la volemia desde los reservorios centrales a los periféricos y, por tanto, disminuyen los signos y síntomas de las presiones de llenado cardíaco elevadas. A diferencia de la hidralacina, que actúa predominantemente en las arteriolas reduciendo la impedancia, o los nitratos, que actúan en la distensibilidad arterial y el tono venoso, los inhibidores de la ECA y los ARA ejercen un efecto equilibrado en las arteriolas, arterias y venas.

Tradicionalmente, se creía que el principal mecanismo de acción de los inhibidores de la ECA en la IC era la reducción de la vasoconstricción mediada por angiotensina II, pero se observó que, además, la reducción de la angiotensina II disminuía la liberación de aldosterona desde la glándula suprarrenal y la de noradrenalina en la hendidura sináptica.[35] No obstante, en estudios posteriores se ha demostrado que las acciones de los inhibidores de la ECA son considerablemente más complejas que el simple efecto en las concentraciones circulantes de angiotensina II (fig. 12-3). Como la cininasa es idéntica a la enzima conversora, los inhibidores de la ECA también reducen el metabolismo de la bradicinina y pueden estimular, en consecuencia, la liberación de óxido nítrico y otros vasodilatadores dependientes del endotelio, incluidas las prostaglandinas. Pero, sobre todo, al inhibir los sistemas renina-angiotensina hísticos en vasos sanguíneos, riñón y corazón, los inhibidores de la ECA tienen una función esencial al atenuar la remodelación vascular y miocárdica, reduciendo la inflamación y el riesgo de trombosis y retrasando la progresión de la enfermedad renal. Todas esas acciones tienen un gran efecto al mediar la eficacia clínica de los inhibidores de la ECA en la IC.

Hay varias vías no enzimáticas independientes de la ECA para la conversión de la angiotensina I en angiotensina II y pueden contribuir a la disponibilidad permanente de ambas angiotensinas circulantes e hísticas a pesar del tratamiento con inhibidores de la ECA (v. fig. 12-3).[35] Este *fenómeno de escape* puede deberse en parte a vías del metabolismo

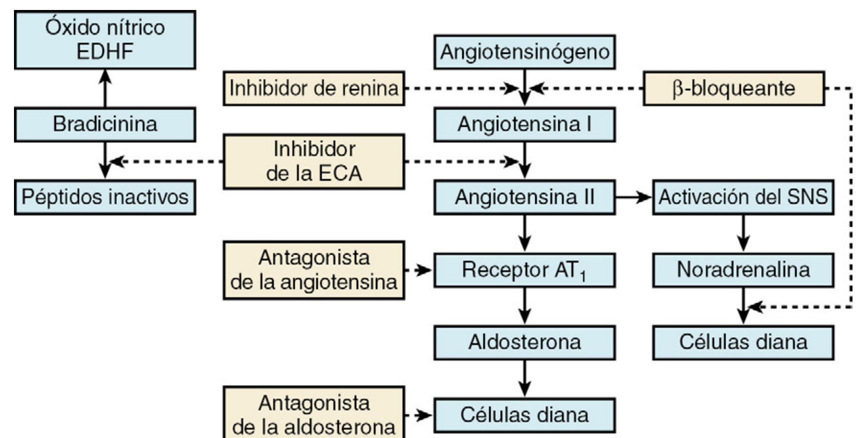


FIGURA 12-3 Fármacos *(recuadros amarillos)* utilizados para manipular el sistema renina-angiotensina-aldosterona *(recuadros azules)*. Las *líneas de puntos* indican las vías inhibidoras. *ECA,* enzima conversora de angiotensina; *EDHF,* factor hiperpolarizante derivado del endotelio; *SNS,* sistema nervioso simpático. *(Modificado de Givertz MM. Manipulation of the renin-angiotensin system.* Circulation *2001;104:e14-e18.)*

TABLA 12-5 Tratamiento con un inhibidor de la ECA, un antagonista del receptor de angiotensina y un β-bloqueante en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

NOMBRE GENÉRICO	DOSIS DIARIA INICIAL	DOSIS MÁXIMA
Inhibidores de la ECA		
Captopril	6,25 mg tres veces al día	50 mg tres veces al día
Enalapril	2,5 mg dos veces al día	10-20 mg dos veces al día
Fosinopril	5-10 mg una vez al día	40 mg una vez al día
Lisinopril	2,5-5 mg una vez al día	20-40 mg una vez al día
Quinapril	5 mg dos veces al día	20 mg dos veces al día
Ramipril	1,25-2,5 mg una vez al día	10 mg una vez al día
Trandolapril	1 mg una vez al día	4 mg una vez al día
Antagonistas del receptor de angiotensina		
Candesartán	4-8 mg una vez al día	32 mg una vez al día
Losartán	12,5-25 mg una vez al día	100 mg una vez al día
Valsartán	40 mg dos veces al día	160 mg dos veces al día
β-bloqueantes		
Bisoprolol	1,25 mg una vez al día	10 mg una vez al día
Carvedilol	3,125 mg dos veces al día	25 mg dos veces al día
Succinato de metoprolol	12,5-25 mg una vez al día	200 mg una vez al día

Modificado de Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:e391-e479.

de la angiotensina I no dependientes de la ECA (p. ej., la quimasa miocárdica) y justifica el desarrollo de los ARA, que se unen competitivamente y se disocian lentamente de los receptores de angiotensina II tipo 1.[36] Las concentraciones circulantes de angiotensina II aumentan durante el tratamiento como consecuencia de la pérdida de la retroalimentación negativa. Hay muchos ARA, pero solo dos están aprobados actualmente por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para el tratamiento de la IC (tabla 12-5). Valsartán está aprobado para el tratamiento de los pacientes con IC de clases funcionales II a IV de la New York Heart Association (NYHA) y está indicado para reducir la mortalidad cardiovascular en pacientes clínicamente estables con insuficiencia del VI o disfunción después del infarto de miocardio (IM). El candesartán está indicado para reducir la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones en pacientes con IC de clases II a IV de la NYHA y fracción de eyección reducida.

EFICACIA CLÍNICA

Inhibidores de la enzima conversora de angiotensina

En muchos estudios prospectivos controlados con placebo se han demostrado los efectos beneficiosos de los inhibidores de la ECA en la tolerancia al ejercicio, el equilibrio de sal y agua, los signos y síntomas clínicos, la estimulación neurohormonal, la calidad de vida y la supervivencia en pacientes con IC crónica (tabla 12-6). La concordancia de los resultados entre esos estudios multicéntricos proporciona una base científica sólida para utilizar inhibidores de la ECA en el tratamiento de la IC. Hay varios estudios multicéntricos que se merecen un comentario.

COOPERATIVE NORTH SCANDINAVIAN ENALAPRIL SURVIVAL STUDY (CONSENSUS)

En este estudio se aleatorizaron 253 pacientes hospitalizados con síntomas de clase IV de la NYHA para recibir enalapril o placebo además del tratamiento con digoxina, diuréticos y vasodilatadores no ECA.[37] Según el análisis intermedio, la administración de enalapril se asoció a un beneficio muy significativo en la supervivencia en comparación con placebo (52 frente a 36%), si bien no se describieron diferencias en el riesgo combinado de muerte u hospitalización por IC. El estudio CONSENSUS se terminó prematuramente, ya que se consideró poco ético continuar un estudio en el que la mitad de los participantes se aleatorizaban a placebo.

VASODILATOR HEART FAILURE TRIAL (V-HEFT) II

El estudio V-HeFT I fue el primer estudio controlado con placebo que demostró que los vasodilatadores podrían prolongar la supervivencia de los pacientes con IC.[38] El estudio V-HeFT II se diseñó para comparar el tratamiento con hidralacina-dinitrato de isosorbida, la combinación de fármacos que fue mejor en el estudio V-HeFT I, con enalapril en pacientes con IC leve o moderada como consecuencia de una miocardiopatía isquémica o no isquémica.[39] El grupo de enalapril tuvo una tasa de mortalidad 2 años menor en comparación con los pacientes aleatorizados a hidralacina-dinitrato de isosorbida (18 frente a 25%; reducción de la mortalidad, 28%; $P = 0{,}016$). Es interesante que el tiempo de ejercicio y la función del VI mejoraran en mayor grado en los pacientes aleatorizados a hidralacina-dinitrato de isosorbida.

STUDIES OF LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION (SOLVD)

El estudio SOLVD fue un estudio prospectivo, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con una fracción de eyección del 35% o menor.[40] En el estudio de tratamiento SOLVD se aleatorizaron 2.569 pacientes con IC de clase funcional II o III de la NYHA tratados con digital y diuréticos, para recibir enalapril o placebo. Después de una media de seguimiento de 41 meses se comunicaron significativamente más muertes en el grupo placebo en comparación con el grupo enalapril (510 frente a 452; reducción de la mortalidad, 16%; $P = 0{,}0036$). Más aún, la administración de enalapril se asoció a un reducción del 30% en las hospitalizaciones por IC.

El estudio SOLVD Prevention[41] se desarrolló junto al estudio de tratamiento y se utilizó el mismo diseño experimental, excepto porque se limitó a pacientes con síntomas mínimos o ausentes de IC que no recibían tratamiento por una IC manifiesta. Después de una media de seguimiento de 37 meses se comunicaron 334 muertes en el grupo placebo en comparación con 313 en el grupo de enalapril. Esta reducción de la mortalidad del 8% se acercó a la significación estadística, aunque no la alcanzó ($P = 0{,}3$). Más llamativas fueron las reducciones muy significativas de la primera hospitalización por IC (36%) y del inicio de la IC que requería tratamiento farmacológico (37%).

ASSESSMENT OF TREATMENT WITH LISINOPRIL AND SURVIVAL (ATLAS)

A pesar de que los estudios controlados que demostraban los beneficios del tratamiento con un inhibidor de la ECA en dosis altas (p. ej., captopril 50 a 100 mg tres veces al día, enalapril 10 a 20 mg dos veces al día), en la práctica clínica se usan dosis mucho más bajas debido a las dudas que plantea la tolerancia de los pacientes. En el estudio ATLAS se aleatorizaron 3.164 pacientes con IC de clase II a IV de la NYHA y una fracción de eyección del 30% o menor para recibir lisinopril en dosis bajas (2,5 a 5 mg/día) o altas (32,5 a 35 mg/día).[42] Después de una mediana de seguimiento de 46 meses, el lisinopril en dosis altas fue algo mejor y disminuyó el riesgo combinado de muerte u hospitalización (reducción del 12%; $P = 0{,}0002$), pero con un efecto no significativo en la mortalidad por cualquier causa. Aunque los mareos y la insuficiencia renal fueron más frecuentes en el grupo de dosis altas, la tasa de abandonos del tratamiento debidos a acontecimientos adversos fue parecida en ambos grupos (18%).

Antagonistas del receptor de angiotensina

En los primeros estudios clínicos en pacientes con IC crónica como consecuencia de la disfunción sistólica VI, el bloqueo del receptor de la angiotensina produjo efectos hemodinámicos beneficiosos y fue bien tolerado en general.[43] En el estudio Evaluation of Losartan in the Elderly (ELITE) I se asignaron de forma aleatoria 722 pacientes de 65 años de edad o mayores con IC de clase II a IV de la NYHA y una fracción de eyección del 40% o menos para recibir losartán o captopril durante 48 semanas.[44] Aunque no se encontraron diferencias entre los fármacos con respecto al criterio de valoración principal de la seguridad (es decir, el efecto del tratamiento en la función renal), el losartán redujo inesperadamente la tasa de mortalidad en un 46%. Con un diseño parecido al del estudio ELITE I, pero con potencia suficiente para detectar la diferencia en la mortalidad por cualquier causa, en el estudio ELITE II se aleatorizaron 3.152 pacientes con IC leve o moderada para recibir losartán (dosis objetivo de 50 mg una vez al día) o captopril (dosis objetivo de 50 mg tres veces al día) y se demostró una reducción no significativa del 13% en la tasa de mortalidad a favor de captopril.[45] También se observaron tendencias a favor del tratamiento con el inhibidor de la ECA en el

TABLA 12-6 Estudios aleatorizados controlados de inhibidores de la enzima conversora de angiotensina y antagonistas del receptor de angiotensina

ESTUDIO	N	FÁRMACO	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	PERÍODO DE SEGUIMIENTO	CRITERIO DE VALORACIÓN PRINCIPAL	RESULTADOS*
Estudios en la insuficiencia cardíaca						
CONSENSUS[37]	253	Enalapril frente a placebo	NYHA IV	188 días	Muerte	Placebo 52% Enalapril 36% (40% ↓)
V-HeFT II[39]	804	Hidralacina/dinitrato de isosorbida frente a enalapril	ICT > 0,55 DIVI > 2,7 cm/m^2 FEVI < 45% VO_2 < 25 ml/kg/min	2,5 años	Muerte	Hid/ISDN 25% Enalapril 18% (28% ↓)
SOLVD Treatment[40]	2.569	Enalapril frente a placebo	FEVI ≤ 35% NYHA II-III	41 meses	Muerte	Placebo 40% Enalapril 35% (16% ↓)
SOLVD Prevention[41]	4.228	Enalapril frente a placebo	FEVI ≤ 35% Sin síntomas o mínimos	37 meses	Muerte	Placebo 16% Enalapril 15% (8% ↓, *P* = 0,3)
ATLAS[42]	3.164	Lisinopril en dosis altas frente a dosis bajas	FEVI ≤ 30% NYHA II-IV	39 a 58 meses	Muerte	Dosis baja 45% Dosis alta 43% (8% ↓, *P* = 0,13)
ELITE-II[45,71]	3.152	Losartán frente a captopril	Edad ≥ 60 años FEVI ≤ 40% NYHA II-IV	1,5 años	Muerte	Losartán 18% Captopril 16% (13% ↓, *P* = 0,16)
Val-HeFT[47]	5.010	Valsartán frente a placebo	FEVI < 40% DIVI > 2,9 cm/m^2 NYHA II-IV	23 meses	Muerte Muerte y complicaciones	Placebo 19% Valsartán 20% (*P* = 0,8) Placebo 32% Valsartán 29% (13% ↓)
CHARM-Added[48]	2.548	Candesartán frente a placebo	FEVI ≤ 40% NYHA II-IV Tratamiento con inhibidores de la ECA	41 meses	CV muerte u hospitalización por IC	Placebo 42% Candesartán 38% (15% ↓)
CHARM-Alternative[49]	2.028	Candesartán frente a placebo	FEVI ≤ 40% NYHA II-IV Intolerancia a inhibidores de la ECA	34 meses	CV muerte u hospitalización por IC	Placebo 40% Candesartán 33% (23% ↓)
Estudios postinfarto						
SAVE[276]	2.231	Captopril frente a placebo	FEVI ≤ 40% 3-16 días después de IM	42 meses	Muerte	Placebo 25% Captopril 20% (19% ↓)
CONSENSUS II[53]	6.090	Enalapril i.v./p.o. frente a placebo	24 h después de IM	6 meses	Muerte	Placebo 10% Enalapril 11% (10% ↑, *P* = 0,26)
AIRE[277]	2.006	Ramipril frente a placebo	IC 3-10 días después de IM	15 meses	Muerte	Placebo 23% Ramipril 17% (27% ↓)
GISSI-3[278]	19.394	Lisinopril frente a placebo	24 h después de IM	6 semanas	Muerte	Placebo 7,1% Lisinopril 6,3% (12% ↓)
SMILE[54]	1.556	Zofenopril frente a placebo	24 h después de IM	6 semanas	Muerte o insuficiencia cardíaca grave	Placebo 10,6% Zofenopril 7,1% (34% ↓)
TRACE[279]	1.749	Trandolapril frente a placebo	FEVI ≤ 35% 3 días después de IM	4 años	Muerte	Placebo 42% Trandolapril 35% (22% ↓)
ISIS-4[280]	58.050	Captopril frente a placebo	24 h después de IM	5 semanas	Muerte	Placebo 7,7% Captopril 7,2% (7% ↓)
VALIANT[55]	14.808	Valsartán frente a valsartán más captopril frente a captopril	0,5-10 días después de IM IC, FEVI ≤ 35% o ambos	25 meses	Muerte	Valsartán 20% Valsartán más captopril 19% Captopril 20%

↓, reducción; ↑, incremento.
P < 0,05 salvo que se indique lo contrario.
AIRE, Acute Infarction Ramipril Efficacy; *ATLAS,* Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival; *CHARM,* Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; *CONSENSUS,* Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study; *CV,* cardiovascular; *DIVI,* diámetro interno del ventrículo izquierdo en diástole; *ECA,* enzima conversora de angiotensina; *FEVI,* fracción de eyección ventricular izquierda; *GISSI-3,* Grupo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nelÍnfarto Miocardico; *Hid,* hidralacina; *IC,* insuficiencia cardíaca; *ICT,* índice cardiotorácico; *IM,* infarto de miocardio; *ISDN,* dinitrato de isosorbida; *ISIS-4,* Fourth International Study of Infarct Survival; *NYHA,* New York Heart Association; *SAVE,* Survival and Ventricular Enlargement; *SMILE,* Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation; *SOLVD,* Studies of Left Ventricular Dysfunction; *TRACE,* Trandolapril Cardiac Evaluation; *Val-HeFT,* Valsartan in Heart Failure Trial; *VALIANT,* Valsartan in Acute Myocardial Infarction; *V-HeFT,* Vasodilator Heart Failure Trial.

criterio de valoración secundario de muerte súbita cardíaca y el criterio de valoración combinado de muerte y hospitalización. Menos pacientes aleatorizados a losartán abandonaron el tratamiento debido a efectos secundarios (9 frente a 15%; $P < 0{,}001$). La inferioridad de losartán en el estudio ELITE II se debió, probablemente, a una dosis insuficiente. Aunque losartán no está aprobado para el tratamiento de la IC, la dosis diaria recomendada en esta indicación es de 100 mg.

Hay motivos teóricos para pensar que el tratamiento combinado con un ARA y un inhibidor de la ECA sería clínicamente más eficaz que el tratamiento con cualquiera de ellos solo; esta tesis se ha estudiado en varios estudios clínicos. En un estudio piloto pequeño, la adición de losartán a las dosis máximas toleradas de inhibidores de la ECA se asoció a una clase más baja de la NYHA y un consumo de oxígeno máximo más alto.[46] En el estudio Valsartan in Heart Failure Trial (Val-HeFT) se aleatorizó a 5.010 pacientes con IC de clase funcional II a IV de la NYHA para recibir valsartán (dosis objetivo de 160 mg dos veces al día) o placebo además del tratamiento habitual que incluyó inhibidores de la ECA en el 93% y β-bloqueantes en el 36%.[47] La administración de valsartán redujo significativamente el criterio de valoración combinado de morbilidad y mortalidad en un 13% ($P = 0{,}009$), incluida una reducción del 28% de la hospitalización por IC, pero no afectó a la mortalidad por cualquier causa. A pesar de que el análisis *post hoc* planteó dudas sobre los resultados adversos en pacientes tratados con un inhibidor de la ECA, un ARA y un β-bloqueante *(tratamiento triple),* se comunicaron resultados parecidos de eficacia y seguridad que en el estudio Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM-Added),[48] en el que se añadieron 2.548 pacientes con IC leve o moderada y fracción de eyección reducida que recibían tratamiento con inhibidores de la ECA aleatorizados para recibir candesartán (dosis objetivo de 32 mg una vez al día) o placebo. Durante una mediana de seguimiento de 41 meses, la administración de candesartán redujo el criterio de valoración combinado de muerte cardiovascular u hospitalizaciones por IC en un 15% ($P = 0{,}01$). Es importante saber que el candesartán redujo este riesgo en pacientes tratados con β-bloqueantes además de un inhibidor de la ECA y fue tan eficaz en los pacientes que tomaban la dosis recomendada del inhibidor de la ECA como en los que tomaban dosis más bajas. No obstante, el riesgo de empeoramiento de la función renal y de hiperpotasemia fue mayor con el tratamiento añadido.

En cuanto a los pacientes que no toleraban la inhibición de la ECA, los ARA han demostrado ser eficaces como tratamiento alternativo. En el estudio CHARM-Alternative se aleatorizaron 2.028 pacientes con disfunción sintomática del VI que no recibían inhibidores de la ECA debido a tos (72%), hipotensión (13%) o disfunción renal (12%) para recibir candesartán (dosis objetivo de 32 mg una vez al día) o placebo.[49] Durante una mediana del período de seguimiento de 34 meses, el candesartán redujo el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por IC en un 23% ($P = 0{,}004$). Además, se apreció una tendencia a un descenso de la mortalidad por cualquier causa con candesartán (razón de riesgo instantáneo [HR]: 0,87; intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,74 a 1,03; $P = 0{,}11$). En un subgrupo de 366 pacientes del estudio Val-HeFT que no estaban tomando inhibidores de la ECA en el momento inicial también presentaron una reducción significativa de la morbilidad y la mortalidad con el ARA.[47]

Además de dirigirse a los pacientes con IC, en varios estudios de gran tamaño se han estudiado los efectos de inhibidores de la ECA y ARA en la mortalidad en pacientes después de un infarto agudo de miocardio (IAM; v. tabla 12-6).[50] Esos estudios se centraron en una población de pacientes que no es comparable a la de pacientes con IC crónica y fracción de eyección reducida que se incluían en los estudios V-HeFT, CONSENSUS, SOLVD y CHARM. Además, la historia del tratamiento farmacológico previo y la dosis del fármaco del estudio fueron significativamente diferentes entre los estudios de IC crónica. No obstante, los resultados de los estudios realizados después de un infarto tienen varias implicaciones importantes cuando se tiene en cuenta el tratamiento de los pacientes con disfunción sistólica VI o IC.

En primer lugar, en la mayoría de esos estudios se demostró que el tratamiento con un inhibidor de la ECA que comenzaba poco después del IM tenía un beneficio pequeño, pero significativo, reduciendo la mortalidad a corto plazo. Este resultado es importante, ya que la mayoría de los pacientes incluidos en los estudios postinfarto no tenía IC. Más aún, en el estudio Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) se demostró la reducción de la mortalidad del inhibidor de la ECA ramipril en pacientes con ateroesclerosis en ausencia de IC,[51] y en el estudio European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease (EUROPA) se confirmó que el efecto vasculoprotector de los inhibidores de la ECA en pacientes de riesgo es aún menor.[52]

Un segundo aspecto, y más urgente, es que la intervención precoz con un inhibidor de la ECA puede prevenir o retrasar el inicio de la IC. En el estudio Survival and Ventricular Enlargement (SAVE), el captopril se asoció a una reducción del 37% en el desarrollo de IC y del 22% en las hospitalizaciones por IC. En el estudio CONSENSUS II se demostró que la administración de enalapril redujo la necesidad de modificar el tratamiento de la IC en el 10%[53] y el estudio Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) demostró que la utilización precoz de zofenopril redujo la probabilidad de desarrollar IC grave en un período de 6 semanas después del IM.[54] Esos datos son compatibles con los resultados del estudio SOLVD Prevention, en el que se demostró una reducción del 20% de las hospitalizaciones por IC y del 29% en el desarrollo de IC. En el estudio HOPE, la administración de ramipril redujo el riesgo de desarrollar IC en un 23% y en el EUROPA la administración de perindopril redujo las hospitalizaciones por IC en un 39%. Esos datos acumulados hacen pensar en que los inhibidores de la ECA tienen un beneficio clínico significativo incluso en pacientes de riesgo relativamente bajo.

En tercer lugar, los resultados del estudio Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT)[55] indican que, aunque los inhibidores de la ECA y los ARA son igualmente eficaces para reducir la morbilidad y la mortalidad en pacientes con IM agudo e IC, disfunción sistólica VI o ambas, el tratamiento combinado no ofrece ventajas sobre la inhibición de la ECA o bloqueo del receptor de la angiotensina solo y aumenta la tasa de episodios adversos.[55] Esos resultados parecen ir en contra de los resultados obtenidos en los estudios Val-HeFT y CHARM, que demostraban una reducción del riesgo (RdR) cardiovascular mayor con la adición del bloqueo del receptor de la angiotensina a la inhibición de base de la ECA. No obstante, las diferencias en la población de pacientes, los regímenes de fármacos y los patrones de riesgo cardiovascular en los pacientes con IC estable y los que tienen un IAM probablemente expliquen esos resultados divergentes.[55]

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

Inhibidores de la enzima conversora de angiotensina

A pesar de la abrumadora cantidad de datos procedentes de los estudios clínicos y de la adopción de las directrices de consenso, la aplicación de los inhibidores de la ECA a la amplia población de pacientes con IC sigue siendo insuficiente, incluidos la utilización y los regímenes posológicos. Hay varios factores responsables de esta situación. En primer lugar, la utilización de inhibidores de la ECA parece variar en las diversas especialidades, como se demuestra por el hecho de que los cardiólogos tienen más probabilidades de prescribir inhibidores de la ECA que los médicos de atención primaria.[56] En segundo lugar, es una idea frecuente que los inhibidores de la ECA se asocian a una frecuencia alta de efectos adversos cuando se utilizan en dosis más altas o en los ancianos. Sin embargo, las primeras experiencias de los estudios CONSENSUS y SOLVD en una población de gran tamaño de pacientes ambulatorios indican que la incidencia de esas complicaciones es aceptablemente baja, dado el posible beneficio, y en el estudio ATLAS no se demostró el aumento del riesgo de retirada del fármaco con el tratamiento en dosis altas.[42] Por último, el control y la evitación de las complicaciones relacionadas con el inhibidor de la ECA pueden ser más fáciles si se conocen algunos factores predisponentes y se instauran medidas preventivas. Otros factores relacionados con el paciente que se asocian a la infrautilización de inhibidores de la ECA por el médico son una edad más avanzada, disfunción renal y fracción de eyección conservada.[57]

El efecto adverso más importante que es necesario vigilar cuando se inicia la administración de los inhibidores de la ECA es la hipotensión (tabla 12-7), aunque el descenso de la presión arterial es normalmente leve y el paciente se encuentra asintomático. Los pacientes que tienen el riesgo más alto de hipotensión sintomática son los que presentan depleción de volumen, reciben dosis altas de diuréticos o tratamiento vasodilatador concomitante o tienen más de 75 años. Los pacientes que tienen

TABLA 12-7 Efectos adversos de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

EFECTO ADVERSO	INHIBIDOR DE LA ECA	ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA	ANTAGONISTA DE LA ALDOSTERONA
Hipotensión	++	++	+
Insuficiencia renal	++	++	+/–
Hiperpotasemia	+	+	++
Tos	+	–	–
Angioedema	++	+	–
Exantema	+	+/–	–
Neutropenia	+	+	+/–
Ginecomastia	–	–	+*
Impotencia	–	–	+*

*No se ve con eplerenona, un antagonista selectivo del receptor mineralocorticoide con una afinidad de cien a mil veces menor por los receptores de andrógenos, glucocorticoides y progesterona respecto a la espironolactona.
ECA, enzima conversora de angiotensina.

aumento de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que se manifiesta como aumento de la actividad de renina plasmática, son los que presentan vasoconstricción mediada por angiotensina y que también tienen riesgo de hipotensión.[58] Como la determinación de la actividad de renina plasmática no es accesible a todo el mundo, los médicos pueden utilizar la relación inversa relativamente estrecha entre actividad de renina plasmática y sodio sérico.[59] Los pacientes que tienen sodio sérico bajo (<130 mmol/l) tienen más probabilidades de desarrollar hipotensión durante el inicio del tratamiento. Las estrategias útiles en esos pacientes incluyen la retirada temporal de los diuréticos, la liberalización de la ingesta de sal y la utilización de una dosis de prueba de un inhibidor de la ECA de acción corta (p. ej., captopril, 6,25 mg) seguida por el ajuste gradual de la dosis al alza a lo largo de varias semanas. Si se presenta hipotensión sintomática con la primera dosis, puede no reaparecer con las dosis sucesivas.

Aunque la insuficiencia renal leve puede preocupar a los médicos, hay algunas ideas erróneas que persisten sobre los efectos de los inhibidores de la ECA en la función renal. La función renal de muchos pacientes con IC realmente mejora cuando comienza la administración de inhibidores de la ECA, un efecto que parece estar mediado por el aumento del gasto cardíaco y la perfusión renal. Además, la incidencia y la magnitud de la insuficiencia renal en estudios controlados son bajas y solo un pequeño porcentaje de pacientes (<0,5%) se retira del tratamiento. Los mecanismos que contribuyen a la disfunción renal son complejos y se acentúan con el tratamiento farmacológico concomitante y las anomalías hemodinámicas. Los pacientes con riesgo de que la función renal empeore comparten muchas de las mismas características que los que tienen riesgo de hipotensión. En general, es necesario reevaluar a los pacientes aproximadamente 1 semana después de iniciar la administración del inhibidor de la ECA para vigilar la función renal y la presión arterial. Si aumenta la creatinina sérica en 0,5 mg/dl o más, habrá que reevaluar el estado de volumen y la dosis de los diuréticos. En la mayoría de los casos, la función renal volverá al valor basal cuando el estado de volumen vuelva a la normalidad o si disminuye la dosis de diuréticos. También se aconseja comprobar los medicamentos concomitantes, como los AINE, o afecciones médicas, como la estenosis de la arteria renal, que pueden agravar la función renal. A pesar de esas dudas, los inhibidores de la ECA pueden frenar la progresión de la enfermedad renal en pacientes con IC con nefropatía hipertensiva o diabética.[60]

La hiperpotasemia puede presentarse en pacientes que reciben inhibidores de la ECA debido a la reducción de la secreción de la aldosterona mediada por angiotensina II. Las concentraciones elevadas de potasio son más frecuentes en pacientes con diabetes o nefropatía crónica, en especial si reciben suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio o si utilizan sustitutos de la sal que contengan cloruro de potasio o yoduro. En consecuencia, es necesario monitorizar la posología del cloruro de potasio y las concentraciones de potasio aproximadamente 1 semana después de iniciar la administración de inhibidores de la ECA, y es necesario utilizar con cautela los diuréticos ahorradores de potasio.

Los demás efectos secundarios de los inhibidores de la ECA (como la disgeusia, el exantema y la tos) son normalmente autolimitados o reversibles al suspender el fármaco. Los médicos deben ser especialmente cautos al interrumpir los inhibidores de la ECA debido a la tos, que se describe en el 5 al 15% de los pacientes en los estudios clínicos. Se trata habitualmente de tos no productiva, surge en los primeros meses de tratamiento y desaparece a los 7 o 10 días tras retirar el fármaco. No obstante, la tos es también una manifestación de la IC y puede responder al aumento de la dosis de diuréticos, inhibidores de la ECA o ambos. Si la tos es intolerable, se puede intentar una dosis más baja o la interrupción temporal. En el pasado, muchos pacientes tolerarían la tos leve a cambio de la mejoría importante de la supervivencia y la calidad de vida. Sin embargo, la mayoría de los casos puede cambiar con facilidad a un ARA, con lo que cabe esperar beneficios clínicos.[49]

El angioedema es infrecuente, pero puede ser una complicación mortal del tratamiento con un inhibidor de la ECA que se presenta semanas o meses después de comenzar a administrar el fármaco. El mecanismo causal parece residir en la acumulación de bradicinina o de uno de sus metabolitos, por lo que no debe prescribirse un inhibidor de la ECA a pacientes con antecedentes de angioedema. Más aún, el fármaco deberá interrumpirse inmediatamente si el paciente desarrolla angioedema mientras recibe un inhibidor de la ECA.

Las dosis de inhibidores de la ECA deben ajustarse al alza durante varias semanas hasta que se alcance la dosis objetivo, es decir, la dosis que se haya demostrado que reduce la morbilidad y la mortalidad en estudios clínicos (v. tabla 12-5). El problema de la dosis óptima ha sido motivo de controversia, porque la impresión general es que muchos pacientes reciben dosis sustancialmente menores.[61] Aunque los resultados del estudio ATLAS[42] indican que se debe intentar conseguir la dosis alta del inhibidor de la ECA para reducir el riesgo de hospitalización, las dosis más bajas demostraron efectos parecidos en los síntomas y la mortalidad. En cuanto a los pacientes que no pueden tolerar inhibidores de la ECA en dosis altas, se debe continuar la administración de dosis bajas o intermedias mientras se inicie la administración de β-bloqueantes. Normalmente, cuando se haya alcanzado la dosis máxima tolerada del inhibidor de la ECA los pacientes se pueden mantener con esta dosis a largo plazo a pesar de los cambios que se introduzcan en los demás medicamentos para la IC. No obstante, el 20 25% de los pacientes con IC avanzada desarrollará una limitación circulatoria o renal al tratamiento con un inhibidor de la ECA.[62] Esos pacientes tienden a ser mayores, con una duración mayor de la IC, una presión arterial menor y disfunción renal en el momento inicial. La intolerancia a un inhibidor de la ECA es un marcador de mal pronóstico.

Otro aspecto controvertido es si los efectos beneficiosos de los inhibidores de la ECA son específicos de clase o de fármaco. Captopril, enalapril, lisinopril, quinapril y fosinopril están indicados actualmente para el tratamiento de la IC sintomática. Captopril, ramipril y trandolapril están indicados para pacientes post-IM y enalapril es el único inhibidor de la ECA que está indicado para la prevención de la IC en pacientes asintomáticos. Aunque los datos no son suficientes para demostrar que los beneficios demostrados en los estudios clínicos son aplicables a todos los inhibidores de la ECA o solo al fármaco específico en estudio, un metaanálisis apunta a un beneficio equivalente en la supervivencia para varios inhibidores diferentes de la ECA,[63] con efectos coherentes en una amplia variedad de pacientes.[64] Aunque hay algunas diferencias evidentes en la estructura, la farmacocinética y la farmacodinámica, se desconoce si afectan significativamente a los resultados clínicos. Más aún, el coste se ha convertido en un problema dominante para muchos pacientes y para el personal sanitario.

Algunos datos hacen pensar en que el ácido acetilsalicílico puede atenuar los beneficios clínicos de los inhibidores de la ECA al inhibir la síntesis de prostaglandinas mediada por bradicinina. En estudios piloto de pequeño tamaño el ácido acetilsalicílico inhibió la mejoría de la duración del ejercicio y el consumo máximo de oxígeno y atenuó los efectos hemodinámicos de los inhibidores de la ECA en pacientes

con IC crónica.[65] Otros datos obtenidos en estudios de prevención de la tromboembolia también indican que el ácido acetilsalicílico puede tener un efecto adverso en el riesgo de hospitalizaciones por IC.[66,67] En un análisis *post hoc* del estudio SOLVD no se apreció el beneficio en la supervivencia de la administración de enalapril en pacientes tratados con antiagregantes en el momento inicial.[68] No obstante, en una revisión general de más de 22.000 pacientes procedentes de seis estudios clínicos de gran tamaño no se encontraron diferencias en los beneficios de los inhibidores de la ECA en los resultados clínicos mayores de pacientes que tomaban o no tomaban ácido acetilsalicílico (RdR: 20 y 29%, respectivamente; interacción $P = 0{,}07$).[69] La atenuación del beneficio del inhibidor de la ECA parece ser menos evidente con clopidogrel. Aunque las directrices actuales recomiendan usar ácido acetilsalicílico para la prevención primaria y secundaria del IM en pacientes con IC isquémica, este fármaco no tiene una función demostrada importante en pacientes con miocardiopatía no isquémica.[66]

Antagonistas del receptor de angiotensina

Según los datos obtenidos en estudios clínicos y las directrices del ACC/AHA[4] hay varias indicaciones diferentes para los ARA en pacientes con IC y fracción de eyección reducida. En primer lugar, esos fármacos pueden usarse como tratamiento alternativo en pacientes que no toleran los inhibidores de la ECA, principalmente debido a la tos persistente. Aunque en un primer momento se pensó que los ARA representaban una alternativa segura para pacientes con angioedema inducido por un inhibidor de la ECA, los informes de casos indican que los episodios que ponen en peligro la vida del paciente pueden recurrir cuando se utilizan estos fármacos,[70] y se recomienda ser muy cautos al cambiar uno por otro. En segundo lugar, aunque los inhibidores de la ECA siguen siendo los fármacos de elección iniciales para la inhibición del sistema renina-angiotensina, los ARA son una alternativa razonable y pueden ser mejor tolerados en pacientes mayores,[71] aunque los datos más recientes indican que esos fármacos tienen la misma probabilidad de provocar hipotensión, empeoramiento de la función renal e hiperpotasemia que los inhibidores de la ECA (v. tabla 12-7). Por último, según los datos de los estudios Val-HeFT y CHARM-Added, se valorará añadir un ARA para reducir las hospitalizaciones por IC en pacientes que siguen con síntomas a pesar del tratamiento con un inhibidor de la ECA y un β-bloqueante. Sin embargo, el entusiasmo de la combinación de un inhibidor de la ECA y un ARA disminuyó en parte en relación con la alternativa de combinar un inhibidor de la ECA o un ARA con un antagonista de la aldosterona (v. más adelante). Hasta que se disponga de más información, no se recomienda utilizar combinaciones de los tres inhibidores del sistema renina-angiotensina[3,4] debido al alto riesgo de hiperpotasemia.[72]

Al igual que en el caso de los inhibidores de la ECA, la administración de los ARA debe comenzar en dosis bajas (v. tabla 12-5) y ajustarse después al alza hasta que se alcancen las dosis objetivo (p. ej., 32 mg de candesartán una vez al día, 50-100 mg de losartán una vez al día, 160 mg de valsartán dos veces al día). No hay estudios de gran tamaño en los que se hayan comparado la eficacia y la seguridad de los ARA con dosis altas frente a dosis bajas. Los riesgos de hipotensión, azoemia e hiperpotasemia son parecidos a los observados con un inhibidor de la ECA en monoterapia y se deberían seguir las directrices sobre el seguimiento clínico y analítico que se ha comentado anteriormente. Cuando se añaden ARA al tratamiento con inhibidores de la ECA debemos ser más cautos, ya que se han demostrado tasas mayores de episodios adversos que requieren la retirada del fármaco en el grupo de tratamiento combinado del estudio VALIANT.[55]

β-bloqueantes

JUSTIFICACIÓN FISIOPATOLÓGICA

Los β-bloqueantes han estado contraindicados tradicionalmente en pacientes con IC debido a las dudas sobre si sus acciones inótropas negativas podrían dar lugar a un deterioro clínicamente importante. Es de sobra conocido que la sobreactividad crónica del sistema nervioso simpático tiene una función importante en la fisiopatología de la IC (Braunwald, v. capítulo 25).[73] Los efectos adversos de las catecolaminas circulantes y del aumento del estímulo adrenérgico cardíaco comprenden: 1) la hipertrofia, fibrosis y apoptosis del miocardio, que provocan remodelación ventricular y deterioro de la función contráctil; 2) la *regulación negativa* del receptor β, una secuencia compleja de episodios bioquímicos y moleculares que reducen el número de receptores β de superficie y desacoplamiento del complejo del receptor β; 3) arritmias auriculares y ventriculares; 4) isquemia miocárdica; 5) deterioro de la excreción renal de sodio, y 6) vasoconstricción periférica. Con independencia del mecanismo, es evidente que los β-bloqueantes frenan o revierten la remodelación ventricular y, con ello, reducen la morbilidad y la mortalidad en pacientes con IC.

FARMACOLOGÍA

Hay tres clases de β-bloqueantes para el uso clínico (v. capítulo 7). Los fármacos de *primera generación,* como propranolol y timolol, son β-bloqueantes no selectivos con una afinidad igual por los receptores β_1 y β_2; los de *segunda generación,* como metoprolol y bisoprolol, inhiben selectivamente los receptores β_1, y los de *tercera generación,* como carvedilol y bucindolol, se desarrollaron para ejercer además otras propiedades farmacológicas aparte del bloqueo β, en particular, la vasodilatación. El carvedilol es un β_1/β_2-bloqueante no selectivo con propiedades potentes de bloqueo α_1. En estudios *in vitro* también se señala que el carvedilol ejerce efectos antioxidantes,[74] si bien la relevancia clínica de esos resultados sigue siendo desconocida. El bucindolol también es un β-bloqueante no selectivo con propiedades vasodilatadoras débiles que probablemente estén mediadas por el bloqueo del receptor α_1.[73] Por último, el nebivolol es un β_1-bloqueante con propiedades vasodilatadoras relacionadas con el aumento de la biodisponibilidad del óxido nítrico.[75]

EFICACIA CLÍNICA

En 1975, investigadores de la Universidad de Göteberg, en Suecia, fueron los primeros en describir los efectos beneficiosos de los β-bloqueantes cuando se añaden a digoxina y diuréticos en pacientes con miocardiopatía dilatada.[76] En los años ochenta y comienzos de los noventa se demostró en varios estudios clínicos de pequeño tamaño que los β-bloqueantes, administrados prudentemente, pueden mejorar la estructura y la función, la hemodinámica y la densidad de receptores β en el ventrículo.[77] En estudios posteriores se demostró que, además, el bloqueo β tenía efectos favorables en la tolerancia al ejercicio y los síntomas en pacientes con IC leve o moderada.[78] Por último, en estudios sobre ECA en los que participaron más de 20.000 pacientes con fracción de eyección reducida tratados con inhibidores de la ECA y diuréticos (tabla 12-8) se demostró de forma concluyente que los β-bloqueantes reducen las hospitalizaciones y prolongan la supervivencia en pacientes con IC crónica. Igual que sucede con los inhibidores de la ECA, el análisis de subgrupos y los metaanálisis demuestran que los β-bloqueantes son igualmente eficaces en pacientes con IC isquémica y no isquémica y en una amplia variedad de pacientes como son mujeres, diabéticos, afroamericanos y ancianos.[64,79,80] sin embargo, en un estudio reciente se apuntó que los pacientes incluidos en estudios con β-bloqueantes en EE. UU. han alcanzado un beneficio en la supervivencia mayor que el obtenido en pacientes de otros países,[81] y hay varios estudios multicéntricos que se merecen un comentario.

Estudios Cardiac Insufficiency Bisoprolol Studies (CIBIS) I y II

En el estudio CIBIS I se aleatorizó a 641 pacientes con miocardiopatía isquémica o no isquémica e IC moderada o grave para recibir bisoprolol (hasta 5 mg al día) o placebo.[82] Después de un seguimiento medio de 23 meses, la mortalidad total se redujo un poco, pero no significativamente, en el grupo de bisoprolol (17 frente a 21%; $P = 0{,}22$). El análisis de subgrupos demostró que el beneficio de mortalidad se limitaba a los pacientes con miocardiopatía no isquémica. En el estudio CIBIS II se aleatorizó a 2.647 pacientes con IC de clase funcional III o IV de la NYHA y una fracción de eyección del 35% o menor para recibir bisoprolol (hasta 10 mg al día) o placebo durante una media de 1,3 años.[83] El estudio se interrumpió 18 meses antes de lo previsto, ya que el tratamiento con bisoprolol se asoció a una reducción del 34% de la mortalidad por cualquier causa, además de una reducción del 44% de la muerte súbita y del 20% de las hospitalizaciones. A diferencia del CIBIS I, los efectos del tratamiento en el CIBIS II fueron independientes de la causa de la IC. Sobre todo, es interesante que más del 90% de los pacientes incluidos en el CIBIS II tenían una clase III de la NYHA y que la tasa de mortalidad anual en el grupo placebo fue solo del 13%, lo que llevó a los investigadores a alertar frente a la extrapolación de los resultados en pacientes con IC grave.

TABLA 12-8 Estudios controlados aleatorizados de β-bloqueantes

ESTUDIO	N	FÁRMACO	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	PERÍODO DE SEGUIMIENTO	CRITERIO DE VALORACIÓN PRINCIPAL	RESULTADOS*
CIBIS I[82]	641	Bisoprolol frente a placebo	FEVI < 40% NYHA III-IV	23 meses	Muerte	Placebo 21% Bisoprolol 17% (20% ↓, $P = 0,22$)
Estudios de carvedilol en insuficiencia cardíaca en EE. UU.[38,281]	1.094	Carvedilol frente a placebo	FEVI ≤ 35% NYHA II-IV	6 meses	Muerte	Placebo 7,8% Carvedilol 3,2% (65% ↓)
CIBIS II[83]	2.647	Bisoprolol frente a placebo	FEVI ≤ 35% NYHA III-IV	16 meses	Muerte	Placebo 17% Bisoprolol 12% (34% ↓)
MERIT-HF[89]	3.991	Metoprolol CR/XL frente a placebo	FEVI ≤ 40% NYHA II-IV	12 meses	Muerte	Placebo 11% Metoprolol 7% (34% ↓)
BEST[92,282]	2.708	Bucindolol frente a placebo	FEVI < 35% NYHA III-IV	2 años	Muerte	Placebo 33% Bucindolol 30% (10% ↓, $P = 0,1$)
COPERNICUS[95]	2.289	Carvedilol frente a placebo	FEVI < 25% NYHA IIIB-IV	10 meses	Muerte	Placebo 17% Carvedilol 11% (35% ↓)
CAPRICORN[283]	1.959	Carvedilol frente a placebo	FEVI ≤ 40% 3-21 días después de IM	1,3 años	Muerte u hospitalización por causas CV	Placebo 37% Carvedilol 35% (8% ↓, $P = 0,3$)
COMET[97]	3.029	Carvedilol frente a tartrato de metoprolol	FEVI ≤ 35% NYHA II-IV Ingreso CV en 2 años	58 meses	Muerte	Metoprolol 40% Carvedilol 34% (17% ↓)
SENIORS[98]	2.128	Nebivolol frente a placebo	Edad ≥ 70 años FEVI ≤ 35% o ingreso por IC en 1 año	21 meses	Muerte o ingreso CV	Placebo 35% Nebivolol 31% (14% ↓)

↓, reducción.
*$P < 0,05$ salvo que se indique lo contrario.
BEST, β-blocker Evaluation and Survival Trial; *CAPRICORN,* Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction; *CIBIS,* Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study; *COMET,* Carvedilol and Metoprolol European Trial; *COPERNICUS,* Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival; CV, cardiovascular; *FEVI,* fracción de eyección ventricular izquierda; IC, insuficiencia cardíaca; *IM,* infarto de miocardio; *MERIT-HF,* Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure; *NYHA,* New York Heart Association; *SENIORS,* Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure.

Estudios de carvedilol en la insuficiencia cardíaca en EE. UU.

En EE. UU., el programa de estudios de carvedilol en IC incluyó a 1.094 pacientes con IC de clase funcional II a IV de la NYHA y una fracción de eyección del 35% o menor que recibían inhibidores de la ECA y diuréticos en uno de los cuatro estudios basados en la distancia caminada en 6 min. En el estudio Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise (PRECISE) se aleatorizó a 278 pacientes con IC moderada o grave para recibir carvedilol o placebo durante 6 a 8 meses.[84] El carvedilol no afectó al criterio de valoración principal de tolerancia al ejercicio, pero redujo el criterio de valoración combinado de muerte u hospitalizaciones por motivos cardiovasculares en un 37%. En el estudio Multicenter Oral Carvedilol in Heart Failure Assessment (MOCHA) se aleatorizó a 345 pacientes con IC moderada o grave a una de tres dosis de carvedilol (12,5, 25 o 50 mg al día) o placebo.[85] Igual que en el PRECISE, el tratamiento con carvedilol no afectó a la tolerancia al ejercicio, pero redujo las hospitalizaciones por motivos cardiovasculares en un 45% y la mortalidad por cualquier causa en un 73%. En el estudio Mild Carvedilol Heart Failure se aleatorizó a 366 pacientes para recibir carvedilol (50 a 100 mg al día) o placebo durante 12 meses.[86] El carvedilol redujo el riesgo de progresión clínica (definido como muerte, hospitalización por IC o aumento de la medicación) en un 48% y la mortalidad por cualquier causa en un 77%. En el estudio de IC grave, el carvedilol no afectó al criterio de valoración principal y a la calidad de vida, pero mejoró la evaluación global por médicos y pacientes y aumentó la fracción de eyección.[87]

El comité de vigilancia de los datos de seguridad interrumpió prematuramente el programa de estudios de carvedilol en la IC en EE. UU. después de una media de seguimiento de solo 6,5 meses debido a un beneficio significativo de carvedilol en la mortalidad en comparación con placebo (RdR: 65%; $P < 0,0001$).[88] Aunque los datos de supervivencia no se consideraron concluyentes debido al período de seguimiento breve y el escaso número de muertes (53 en total), los resultados combinados del programa de EE. UU. hicieron que la FDA aprobase el uso de carvedilol en 1997 para el tratamiento de pacientes con IC leve o moderada.

Estudio Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)

En este estudio se incluyeron 3.991 pacientes con IC predominantemente leve o moderada y una fracción de eyección del 40% o menor en un diseño controlado y aleatorizado con placebo sobre succinato de metoprolol de liberación mantenida (hasta 200 mg al día).[89] Después de una media de seguimiento de 1 año el comité independiente de seguridad recomendó la finalización prematura del estudio debido a un riesgo de muerte un 34% más bajo en el grupo de metoprolol CR/XL. Además, la administración de metoprolol CR/XL redujo la muerte súbita (en un 41%), la muertes producida por el empeoramiento de la IC (en un 49%) y las hospitalizaciones totales, y mejoró la clase funcional de la NYHA y la calidad de vida.[90] En un análisis *post hoc* del estudio MERIT-HF y de los datos combinados de otros ECA se demostró que esos beneficios se extendían a mujeres, incluidas las que tenían IC grave clínicamente estable.[91]

Estudio β-Blocker Evaluation and Survival Trial (BEST)

En el BEST se aleatorizó a 2.708 pacientes con IC moderada o grave para recibir placebo o bucindolol y se demostró una reducción no significativa del 10% en la mortalidad total ($P = 0,1$).[92] El análisis preliminar de los subgrupos indicó que los pacientes con síntomas de clase funcional IV de la NYHA y los afroamericanos tendían a tener resultados peores con bucindolol. El polimorfismo del receptor α-adrenérgico que atenúa los efectos reductores de noradrenalina de bucindolol puede explicar el efecto racial diferencial.[93,94] El menor beneficio en la mortalidad observado en el estudio BEST en comparación con los

estudios MERIT-HF o CIBIS II puede estar relacionado con la población estudiada, el perfil farmacológico exclusivo de bucindolol o ambos. El uso clínico de bucindolol no está aprobado en EE. UU.

Estudio Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial (COPERNICUS)

El estudio COPERNICUS fue diseñado para analizar la eficacia de los β-bloqueantes en pacientes con IC grave.[95] En este estudio se aleatorizaron 2.289 pacientes con síntomas de IC en reposo o con mínimos esfuerzos y con euvolemia clínica y una fracción de eyección menor del 25% para recibir carvedilol o placebo. Los pacientes podían incluirse durante la hospitalización por IC, pero se excluían si necesitaban cuidados intensivos o recibían tratamiento con fármacos vasoactivos por vía i.v. El comité de vigilancia del estudio lo interrumpió prematuramente (media de seguimiento, 10 meses) al encontrar un descenso del 35% del riesgo de muerte con carvedilol. Además, el uso de carvedilol redujo el riesgo combinado de muerte u hospitalización por IC en un 31%.[96] Los efectos favorables del carvedilol se observaron en todos los subgrupos, incluidos los pacientes de más alto riesgo con descompensación cardíaca reciente o recurrente o una fracción de eyección menor del 20%.

Estudio Carvedilol and Metoprolol European Trial (COMET)

Ante los beneficios demostrados de carvedilol y de succinato de metoprolol en relación con placebo, los investigadores europeos intentaban comparar los efectos del carvedilol y el metoprolol en los resultados clínicos en la IC. En el COMET se aleatorizó a 3.029 pacientes con IC de clase funcional II a IV de la NYHA y una fracción de eyección menor del 35% para recibir carvedilol (dosis objetivo de 25 mg dos veces al día) o tartrato de metoprolol de liberación inmediata (dosis objetivo de 50 mg dos veces al día).[97] Después de una media de seguimiento de 58 meses, la tasa de mortalidad por cualquier causa fue del 34% para carvedilol y del 40% para metoprolol (HR: 0,83; IC al 95%: 0,74 a 0,93; $P = 0{,}0017$); el beneficio de mortalidad fue evidente en aproximadamente 6 meses. Las medias de las dosis de mantenimiento del carvedilol y el metoprolol fueron de 42 y 85 mg, respectivamente, ejerciendo el primero un efecto algo mayor en la presión arterial (y la frecuencia cardíaca). El patrón de episodios adversos asociado habitualmente al bloqueo β, incluida la bradicardia y la hipotensión, fue parecido en los dos grupos.

Estudio Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN)

Los efectos beneficiosos de los β-bloqueantes en la supervivencia después de un IAM se demostraron por primera vez en pacientes de bajo riesgo antes de la introducción de inhibidores de la ECA y trombólisis. Para determinar la función contemporánea del tratamiento con β-bloqueantes en pacientes de más alto riesgo, en el estudio CAPRICORN se asignaron aleatorizadamente 1.959 pacientes con una fracción de eyección del 40% o menos en 3 a 21 días después del IAM para recibir carvedilol o placebo. Aunque no se observaron diferencias en el criterio de valoración principal combinado de muerte u hospitalización por motivos cardiovasculares, la mortalidad por cualquier causa se redujo significativamente con carvedilol (HR: 0,77; IC al 95%: 0,6 a 0,98; $P = 0{,}03$).

Estudio Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure (SENIORS)

Los estudios esenciales con β-bloqueantes que precedieron al SENIORS incluyeron pacientes con IC crónica, fracción de eyección reducida y una edad media de 63 años. En consecuencia, el estudio SENIORS se diseñó para analizar el efecto de nebivolol, un β_1-bloqueante selectivo con propiedades vasodilatadoras, en la morbilidad y la mortalidad en ancianos con IC, con independencia de la fracción de eyección.[98] Un total de 2.128 pacientes de 70 años o mayores con antecedentes de IC, definida por el ingreso hospitalario en el año precedente, o una fracción de eyección menor o igual al 35%, se asignaron aleatorizadamente para recibir nebivolol (dosis objetivo de 10 mg una vez al día) o placebo durante una media de 21 meses. El resultado compuesto principal de mortalidad por cualquier causa u hospitalización por motivos cardiovasculares se confirmó en el 31,1% de los casos del grupo de nebivolol y en el 35,3% del grupo placebo (HR: 0,86; IC al 95%: 0,74 a 0,99; $P = 0{,}039$). En el análisis de subgrupos preespecificado no se encontraron indicios de que la edad o la fracción de eyección modificaran los efectos beneficiosos del nebivolol. En estos momentos, el nebivolol está aprobado solo para el tratamiento de la hipertensión arterial.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

En función de los resultados de los estudios clínicos controlados, se recomendó que todos los pacientes estables con síntomas de IC actuales y previos y fracción de eyección reducida recibieran tratamiento con un β-bloqueante a menos que esté contraindicado o no se tolere. Este tratamiento deberá comenzar en cuanto se diagnostique la disfunción del VI y no se retrasará hasta que haya fracasado el tratamiento con otros fármacos (p. ej., inhibidores de la ECA y diuréticos). Los pacientes con disfunción mínimamente sintomática o asintomática del VI también deberían recibir β-bloqueantes para atenuar la remodelación ventricular, frenar la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de muerte súbita. Se desconoce si los β-bloqueantes son seguros y eficaces en pacientes con IC resistente al tratamiento (estadio D), aunque los datos del COPERNICUS indican que el riesgo de deterioro clínico puede ser exagerado.[96] Además, en el estudio Initiation Management Predischarge: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-IC) se demostró que iniciar el tratamiento β-bloqueante antes del alta hospitalaria en pacientes estabilizados es seguro, no aumenta la duración de la estancia y mejora la utilización a largo plazo de los β-bloqueantes.[99] La variabilidad geográfica de la respuesta al tratamiento con β-bloqueantes que han descrito recientemente O'Connor et al.[81] merece un estudio más detallado, pero puede reflejar diferencias poblacionales, genéticas, culturales o sociales.

Cuando comiencen el tratamiento con β-bloqueantes, los pacientes deben estar estables con el tratamiento anterior, que consistirá en inhibidores de la ECA (o ARA) y diuréticos, aunque no es necesario que tomen dosis altas de inhibidores de la ECA. La retención de líquido debe ser mínima o ausente, los pacientes no deben estar hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos y no deben haber recibido recientemente inótropos positivos para una IC aguda descompensada. La depleción de volumen también debe corregirse antes de iniciar el tratamiento. Los β-bloqueantes están relativamente contraindicados en pacientes con asma moderada o grave o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en pacientes con bradicardia grave o anomalías del sistema de conducción no tratadas con un marcapasos. Los β-bloqueantes deben usarse con cautela en pacientes con hipotensión asintomática (p. ej., presión sistólica < 90 mmHg). Aunque existe la duda teórica de que los β-bloqueantes puedan enmascarar los signos de hipoglucemia en presencia de diabetes, en los estudios clínicos no se excluía la participación de pacientes diabéticos, que se beneficiaron por igual en comparación con los no diabéticos. Más aún, carvedilol posee efectos metabólicos favorables y puede retrasar la progresión a microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión arterial.[100]

La administración de los β-bloqueantes debe comenzar con dosis muy bajas (p. ej., 1,25 mg de bisoprolol una vez al día, 3,125 mg de carvedilol dos veces al día, 12,5 a 25 mg de succinato de metoprolol una vez al día) que se ajustarán lentamente durante varias semanas según tolerancia (v. tabla 12-5). Durante la fase de ajuste de la dosis se vigilará estrechamente el desarrollo de reacciones adversas a los medicamentos, incluidos la hipotensión, el empeoramiento de la IC o la bradicardia. También se educará a los familiares sobre los posibles efectos secundarios y sobre cómo vigilar la intolerancia al fármaco. La hipotensión es el efecto secundario más frecuente asociado a los β-bloqueantes, especialmente cuando se asocian a α_1-bloqueantes concomitantes (p. ej., carvedilol) y en caso de depleción de volumen. Los pacientes describen ligera sensación de obnubilación, mareos o visión borrosa que se resuelve después de algunas dosis, aunque también se puede presentar un síncope. Las estrategias para el tratamiento de los síntomas de hipotensión consisten en tomar los β-bloqueantes con alimentos de absorción lenta, escalonar o reducir las dosis de otros vasodilatadores (p. ej., inhibidores de la ECA o ARA) o reducir el tratamiento diurético. Si los síntomas persisten deberá reducirse la dosis del β-bloqueante, pero se evitarán las retiradas bruscas.

Como el corazón insuficiente depende del soporte adrenérgico, el estado clínico de la IC puede empeorar al iniciar el tratamiento β-bloqueante.[101] Aunque la retención de líquido y el cansancio son menos frecuentes que los síntomas asociados a hipotensión, son una

causa más probable de retirada del β-bloqueante.[88] La retención de líquido, que se puede manifestar como congestión venosa pulmonar y sistémica, puede tratarse habitualmente aumentando los diuréticos orales, mientras que para el cansancio puede ser necesario reducir la dosis del β-bloqueante. El tratamiento de la IC aguda descompensada cuando se inicia la administración de un β-bloqueante se comenta en el capítulo 14. Otra causa de hipotensión o cansancio en pacientes que han empezado recientemente a recibir β-bloqueantes es la bradicardia o el bloqueo cardíaco. El tratamiento inicial comprende la valoración de los datos analíticos o electrocardiográficos (ECG) de los efectos secundarios de la digoxina y la reducción de la dosis del β-bloqueante. Si hay otros medicamentos con efectos cronótropos negativos, como amiodarona o antidepresivos, se deben interrumpir o bien se debe valorar la estimulación permanente con marcapasos. Se desconoce la importancia de la estimulación permanente con marcapasos para permitir el uso del bloqueo β, especialmente en pacientes con síntomas leves o asintomáticos.

Ante la posibilidad de efectos adversos que se presentan al iniciar la administración de β-bloqueantes, no se debe ajustar al alza la dosis hasta que el paciente esté estable con la dosis actual. En conjunto, el 10-15% de los pacientes no tolerará el tratamiento a largo plazo con β-bloqueantes, aunque la cifra puede ser mayor en pacientes con enfermedad más avanzada[87] y en ancianos.[98] Se desconoce la posología óptima de los β-bloqueantes en pacientes con IC. En el estudio MOCHA, en el que los pacientes se aleatorizaron para recibir tres dosis diferentes de carvedilol, se observó la tendencia al incremento de la fracción de eyección y descenso de las tasas de mortalidad de forma dependiente de la dosis,[85] pero incluso los pacientes aleatorizados para recibir dosis bajas de carvedilol recibieron beneficios clínicos importantes. En el estudio MERIT-HF se apreció una eficacia clínica similar entre la dosis alta y la dosis baja de succinato de metoprolol.[102] En consecuencia, aunque se intentó ajustar la dosis de los β-bloqueantes a la dosis objetivo utilizada en los estudios clínicos controlados (v. tabla 12-5), se prefiere usar β-bloqueantes en dosis bajas a ningún tratamiento. Se informará a los pacientes de que los beneficios clínicos de los β-bloqueantes pueden no ser evidentes durante semanas o meses, de que pueden sentirse peor antes de que se sientan mejor y que los objetivos principales del tratamiento son frenar la progresión de la enfermedad y prolongar la supervivencia.

ELECCIÓN DEL β-BLOQUEANTE

Se ha demostrado que hay tres β-bloqueantes que prolongan la supervivencia y están aprobados por la FDA para el tratamiento de la IC: *bisoprolol, succinato de metoprolol de liberación mantenida* y *carvedilol*. La administración de nebivolol prolongó el tiempo hasta la muerte u hospitalización y tuvo un perfil de seguridad favorable en ancianos con IC,[98] pero solo está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial. No se dispone de datos controlados sobre la utilización de atenolol o propranolol en la IC. Aunque algunos datos de remodelación[103] y supervivencia[97] apuntan a que el carvedilol es mejor que el metoprolol, esos estudios estaban contaminados por la utilización de metoprolol de liberación inmediata en una dosis de bloqueo β_1 más baja. No hay estudios en los que se comparen directamente el succinato de metoprolol de liberación mantenida y el carvedilol en las dosis objetivo, pero la revisión de los estudios COPERNICUS y MERIT-HF hace pensar en una reducción parecida de la mortalidad por cualquier causa y muerte súbita. Se puede preferir el tratamiento con un β_1-bloqueante una vez al día (con succinato de metoprolol o bisoprolol) en pacientes con enfermedad reactiva de las vías respiratorias o cuando el cumplimiento o el coste es un problema. El carvedilol puede ser más eficaz reduciendo la presión arterial en pacientes hipertensos y mejorando la sensibilidad a la insulina en diabéticos,[100] y también se ha demostrado que es seguro y eficaz en pacientes estables con IC grave.[95]

Antagonistas de la aldosterona

FISIOPATOLOGÍA

Además de la vasoconstricción sistémica y de la expansión de volumen intravascular, la liberación renal de angiotensina en la IC aumenta las concentraciones de aldosterona. Otros estímulos para la liberación de aldosterona en la IC provienen de la arginina, vasopresina, endotelina y catecolaminas. La aldosterona tiene una función importante en la fisiopatología de la IC al promover la retención de sodio, la activación simpática y la disfunción de barorreceptores, y provocando fibrosis miocárdica y vascular.[104] Y aunque los inhibidores de la ECA disminuyan las concentraciones de aldosterona a corto plazo, la inhibición a largo plazo del sistema renina-angiotensina se asocia a un descenso no mantenido de la aldosterona, lo que se conoce como *escape de la aldosterona*.[105]

La espironolactona y eplerenona inhiben competitivamente los canales de sodio sensibles a aldosterona en el túbulo colector cortical renal y provocan la excreción de sodio y agua libre y retención de potasio. De forma parecida a los efectos antirremodelación de los inhibidores de la ECA y los ARA, los antagonistas de la aldosterona inhiben los receptores mineralocorticoides en el corazón, los riñones y la red vascular, que median los efectos polifacéticos que conducen a la remodelación ventricular y vascular y a la disfunción renal.[106] En muchos estudios en animales y en pacientes se han demostrado los efectos beneficiosos del bloqueo del receptor de aldosterona en la reactividad vasomotora, la capacidad de respuesta de los barorreceptores y la captación de noradrenalina. Además, la lesión del miocardio se puede atenuar inhibiendo el desarrollo de las lesiones inflamatorias coronarias. Estos datos experimentales explican la reducción tanto de la IC como de la muerte súbita que se demuestra en los estudios clínicos de los antagonistas de la aldosterona (tabla 12-9).

EFICACIA CLÍNICA

En el pasado, la espironolactona no se usaba muy a menudo como diurético ahorrador de potasio en pacientes con IC avanzada, edema

TABLA 12-9 Estudios controlados aleatorizados de antagonistas de la aldosterona

ESTUDIO	N	FÁRMACO	CRITERIOS DE ENTRADA	PERÍODO DE SEGUIMIENTO	CRITERIO DE VALORACIÓN PRINCIPAL	RESULTADOS*
RALES	1.663	Espironolactona frente a placebo	FEVI ≤ 35% NYHA III-IV	24 meses	Muerte	Placebo 46% Espironolactona 35% (31% ↓)
EPHESUS	6.632	Eplerenona frente a placebo	3-14 días post-IM FEVI ≤ 40% Signos de IC	16 meses	Muerte	Placebo 16,7% Eplerenona 14,4% (15% ↓)
EMPHASIS-HF	2.737	Eplerenona frente a placebo	Edad > 55 años FEVI ≤ 35% NYHA II Hospitalización cardíaca en 6 meses o BNP o pro-BNP-NT elevados	21 meses	CV muerte u hospitalización por IC	Placebo 25,9% Eplerenona 18,3% (37% ↓)

*$P < 0{,}05$.

BNP, péptido natriurético tipo B; *CV,* cardiovascular; *EMPHASIS-HF,* Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure; *EPHESUS,* Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study; *FEVI,* fracción de eyección ventricular izquierda; *IC,* insuficiencia cardíaca; *NYHA,* New York Heart Association; *pro-BNP-NT,* pro-BNP N-terminal; *RALES,* Randomized Aldactone Evaluation Study.

resistente e hipopotasemia. Al reconocerse el escape de la aldosterona en la IC y demostrarse en los estudios piloto que se podía añadir de forma segura espironolactona a un inhibidor de la ECA,[107] se llevó a cabo un estudio de mortalidad de gran tamaño sobre el antagonismo de la aldosterona. En el estudio Randomized Aldactone Evaluation Study RALES se asignaron aleatorizadamente 1.663 pacientes con IC grave y una fracción de eyección del 35% o menor al tratamiento con espironolactona (25 mg al día) o placebo.[108] El estudio se interrumpió prematuramente después de una media de seguimiento de 24 meses debido a la reducción del 30% en la mortalidad por cualquier causa mediada por la espironolactona. Además, la espironolactona mejoró los síntomas y redujo la necesidad de hospitalización como consecuencia de la IC. Los resultados tan llamativos del estudio RALES provocaron rápidamente cambios en los patrones de prescripción del personal sanitario y una visión más clara del riesgo de hiperpotasemia (v. más adelante).[109]

La eplerenona es un antagonista selectivo del receptor de mineralocorticoides, con una afinidad entre cien y mil veces menor por receptores de andrógenos, glucocorticoides y progesterona que por los de espironolactona. Los estudios piloto hacen pensar en que el bloqueo del receptor de aldosterona ejerció efectos favorables en la remodelación ventricular después del IM. El estudio Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Herat Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) se diseñó para probar la hipótesis de que el tratamiento con eplerenona reduciría la morbilidad y la mortalidad en pacientes con IAM complicado por la disfunción del VI e IC. En este estudio se asignaron aleatorizadamente 6.632 pacientes en los 3 a 14 días siguientes a un IAM con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) del 40% o menor e IC demostrada por la presencia de congestión pulmonar o ritmo de galope S3 para recibir eplerenona (dosis objetivo de 50 mg una vez al día) o placebo. No se requería que los pacientes con diabetes y disfunción VI tuvieran signos clínicos de IC. Durante una media de seguimiento de 16 meses la administración de eplerenona redujo el riesgo de muerte por cualquier causa en un 15% ($P = 0,008$) y el criterio de valoración combinado de muerte cardiovascular u hospitalización en un 13% ($P = 0,002$).[110] Este fármaco también redujo el riesgo de muerte súbita cardíaca en un 21%.

Los resultados de los estudios EPHESUS y RALES demostraron los beneficios de los antagonistas de la aldosterona en pacientes con IC con fracción de eyección reducida después de un IM y con síntomas de clase funcional de la NYHA III a IV, respectivamente. Por otra parte, el objetivo del estudio Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF) fue investigar los efectos de la eplerenona en los resultados clínicos en pacientes con IC sistólica y síntomas leves (es decir, clase funcional II de la NYHA). En este estudio doble ciego se aleatorizaron 2.737 pacientes con IC leve y FEVI del 35% o menor para recibir eplerenona (hasta 50 mg al día) o placebo además del tratamiento de referencia.[111] Otros criterios de inclusión fueron una duración del QRS mayor de 130 ms en pacientes con una fracción de eyección entre el 31 y el 35%, hospitalización por motivos cardiovasculares en los 6 meses precedentes y concentración elevada del péptido natriurético. El comité ejecutivo interrumpió el estudio prematuramente después de una mediana de seguimiento de 21 meses, cuando se encontró que la administración de eplerenona redujo el criterio de valoración principal compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por IC en un 37% ($P < 0,001$) y la mortalidad por cualquier causa en un 24% ($P = 0,008$).

En un estudio abierto, la administración de espironolactona mejoró el consumo máximo de oxígeno, la función diastólica y los síntomas en mujeres mayores con al menos una hospitalización por IC y una fracción de eyección del 50% o mayor.[112] Actualmente está en marcha el ECA multicéntrico Aldosterone Antagonist Therapy in Adults with Preserved Ejection Fraction Congestive Heart Failure (TOPCAT) para analizar los efectos de la espironolactona en la morbilidad y mortalidad en pacientes con IC y fracción de eyección conservada.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

A partir de todos los datos obtenidos en estudios clínicos, el tratamiento adyuvante con antagonistas de la aldosterona debería plantearse en todos los pacientes con IC sintomática y fracción de eyección reducida y en pacientes que han tenido un IAM con disfunción del VI e IC. El principal riesgo asociado al bloqueo de la aldosterona es la hiperpotasemia, que en algunos casos se puede exacerbar por el empeoramiento de la función renal. Aunque la incidencia de hiperpotasemia grave fue mínima en el estudio RALES (1% con placebo, 2% con espironolactona; $P = 0,42$), es importante mencionar que no se incluía a los pacientes que tenían una creatinina sérica mayor de 2,5 mg/dl y cuya concentración media de creatinina en el momento inicial era de solo 1,2 mg/dl. De igual modo, también se excluyó a los pacientes del estudio EMPHASIS-HF si su concentración sérica de potasio era mayor de 5 mmol/l o si la FG calculada era menor de 30 ml/min·1,73 m^2. En ambos estudios se suspendieron los suplementos de potasio y se vigilaron estrechamente los electrólitos y la función renal.

Después de la publicación del RALES, las tasas de prescripción de espironolactona, hospitalización por hiperpotasemia y mortalidad asociada aumentaron significativamente.[109] En un primer momento, se pensó que la utilización de antagonistas de la aldosterona en una población más amplia de pacientes (ancianos, nefropatía crónica o IC con fracción de eyección conservada[113]) y una monitorización menos rigurosa de las concentraciones séricas de potasio[114] explicarían estas tasas de complicaciones más altas. No obstante, en un estudio comunitario más reciente se apunta a la mayor seguridad de los antagonistas de la aldosterona en la IC,[115] posiblemente relacionada con el aumento de la frecuencia de la monitorización analítica. Además, aunque la tasa de hiperpotasemia moderada (potasio sérico > 5,5 mmol/l) fue mayor con eplerenona en el EMPHASIS-HF (11,8 frente a 7,2% con placebo; $P < 0,001$), la tasa de hiperpotasemia grave (potasio sérico > 6 mmol/l) no fue diferente (2,5 frente a 1,9% con placebo; $P = 0,29$) y los pacientes tratados con placebo tuvieron más hipopotasemia.[111]

Los efectos antiandrógenos, que también pueden limitar la utilización de espironolactona, consisten en ginecomastia dolorosa, impotencia e irregularidades menstruales (v. tabla 12-7). Estos efectos hormonales no se ven en general con el antagonista selectivo del receptor mineralocorticoide eplerenona.

La administración de espironolactona debería comenzar en dosis de 12,5 mg una vez al día y la de eplerenona en dosis de 25 mg/día. El suplemento de potasio debería disminuir o suspenderse, y las pruebas analíticas de seguimiento deben comprobarse primero antes de 1 semana y después cada mes durante 3 meses. Se aconsejará a los pacientes que eviten algunos alimentos (como plátanos, aguacates y brécol) y sustitutos de la sal (Nu-Salt) que pueden contener grandes cantidades de potasio. Además, deben evitarse los medicamentos que pueden empeorar la función renal, como los AINE. En caso de cualquier variación en los medicamentos cardíacos que pueda afectar a la función renal o al estado de volumen, como el ajuste de dosis de un inhibidor de la ECA o la utilización de una combinación de diuréticos, es necesario reevaluar los electrólitos séricos y la función renal. Dependiendo de la intensidad de la hiperpotasemia, el tratamiento puede incluir la retirada permanente del antagonista de la aldosterona, la suspensión temporal de otros inhibidores del sistema renina-angiotensina y suplementos de potasio, así como la utilización de resinas de intercambio. La hiperpotasemia asociada a arritmias cardíacas o la inestabilidad hemodinámica deben tratarse siguiendo las directrices de la AHA para reanimación cardiopulmonar con bicarbonato sódico i.v., cloruro cálcico y glucosa más insulina.[116]

OPCIONES PARA PACIENTES QUE CONTINÚAN CON SÍNTOMAS A PESAR DEL TRATAMIENTO DE REFERENCIA

Los pacientes que tienen signos y síntomas persistentes de IC a pesar del tratamiento intensivo con diuréticos, inhibidores de la ECA o ARA, β-bloqueantes y antagonistas de la aldosterona presentan un problema difícil a los médicos para tratar a los pacientes con IC. Actualmente existen varias opciones farmacológicas, de dispositivos y quirúrgicas y puede ser necesaria la consulta con un especialista en IC para optimizar el tratamiento de cada paciente. En los pacientes con IC sintomática se debe plantear el uso de digoxina como tratamiento adyuvante para reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la insuficiencia progresiva del VI. Se recomienda utilizar la combinación de hidralacina y dinitrato de isosorbida para mejorar los resultados en afroamericanos con IC moderada o grave y fracción de eyección reducida. En cuanto a los casos con IC avanzada o resistente al tratamiento, se pueden considerar varias opciones individualmente o en combinación (tabla 12-10). Algunos pacientes necesitarán combinaciones de diuréticos, del asa y tiacidas, o varios fármacos vasoactivos, habitualmente una

TABLA 12-10 Opciones terapéuticas para pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada o resistente

APROBADAS	EN INVESTIGACIÓN
Combinación de diuréticos	Vasodilatadores nuevos
Más vasodilatadores	Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5
Tratamiento de resincronización cardíaca*	Fármacos que estimulan la eritropoyesis
Fármacos inótropos positivos	Contrapulsación externa
Soporte circulatorio mecánico	Monitor implantable de hemodinámica
Trasplante cardíaco	Valvuloplastia mitral quirúrgica o percutánea

*También indicada en pacientes con insuficiencia cardíaca leve, fracción de eyección reducida y QRS prolongado según los resultados de los estudios Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT),[284] Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE)[285] y Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT)[286] (v. capítulo 13).

combinación de inhibidores de la ECA, ARA o hidralacina y dinitrato de isosorbida. En un pequeño número de pacientes seleccionados pueden ser candidatos al soporte circulatorio mecánico o el trasplante cardíaco (v. capítulo 15).

La resincronización cardíaca mejora a corto plazo el rendimiento contráctil en pacientes con miocardiopatía dilatada y retraso de la conducción intraventricular y reduce la morbilidad y la mortalidad en la IC crónica (v. capítulo 13). Además, el injerto de derivación arterial coronaria (IDAC) y la valvuloplastia mitral quirúrgica de alto riesgo (v. capítulos 11 y 46, respectivamente) pueden reducir el esfuerzo parietal y pueden causar la reversión de la remodelación ventricular en pacientes con miocardiopatía isquémica o no isquémica. Sin embargo, no se ha demostrado que esos procedimientos prolonguen la supervivencia en comparación con el tratamiento médico solo,[117,118] y su uso se limita a centros especializados. Por último, pueden usarse infusiones continuas de fármacos inótropos positivos como cuidados paliativos como puente en pacientes terminales, o en casos seleccionados como puente para el trasplante cardíaco. El comentario siguiente se centrará en el tratamiento farmacológico adyuvante.

Hidralacina y dinitrato de isosorbida

En el estudio V-HeFT I se demostró que la combinación de hidralacina y dinitrato de isosorbida puede ser eficaz mejorando la supervivencia en comparación con placebo.[38] Además, en el V-HeFT II esta combinación tendió a aumentar la capacidad de ejercicio y la fracción de eyección más que el enalapril.[39] La experiencia de esos dos estudios de gran tamaño demostró claramente la utilidad y los beneficios de esta combinación de fármacos. Más aún, en un análisis retrospectivo de los estudios V-HeFT se apuntó la eficacia concreta en afroamericanos.[119] Para verificar si esta combinación aporta beneficios añadidos en esta población especializada, en el estudio African American Heart Failure Trial (A-HeFT) se aleatorizó a 1.050 pacientes que se identificaron a sí mismos como afroamericanos con IC de clase funcional de la NYHA III a IV y ventrículos dilatados para recibir una dosis fija de dinitrato de isosorbida más hidralacina (dosis objetivo diarias de 120 y 225 mg, respectivamente) o placebo además del tratamiento de referencia.[120] La inmensa mayoría recibía un inhibidor de la ECA o un ARA (86%) y un β-bloqueante (74%). El estudio se interrumpió prematuramente debido a una tasa de mortalidad significativamente mayor en el grupo placebo que en el grupo que recibió dinitrato de isosorbida más hidralacina (10,2 frente a 6,2%; $P = 0{,}02$). El tratamiento combinado también redujo la tasa de hospitalizaciones por IC en un 33% y mejoró la calidad de vida.

Aunque originalmente se pensaba que eran tan eficaces como los vasodilatadores, los datos que van apareciendo indican que los beneficios de hidralacina y dinitrato de isosorbida están más relacionados con sus efectos biológicos.[121] Por ejemplo, los nitratos pueden atenuar la remodelación miocárdica y vascular al aumentar la biodisponibilidad de óxido nítrico[122] y la hidralacina previene la tolerancia al nitrato mediante su actividad antioxidante.[123] De hecho, este último fármaco atenúa la tolerancia al nitrato inhibiendo las oxidasas NADH/NADPH y eliminando directamente la eliminación de las especies reactivas de oxígeno. Al alterar favorablemente el equilibrio nitroso-redox en la IC,[122] la combinación de nitratos e hidralacina puede prevenir la hipertrofia miocárdica, fibrosis y apoptosis y puede mejorar la distensibilidad vascular (fig. 12-4). Además, la hidralacina posee efectos antiaterógenos potentes.[124] Aunque no se han explorado directamente esos mecanismos en RCT, los datos preliminares del estudio A-HeFT demuestran los beneficios clínicos independientes de la presión arterial basal y también

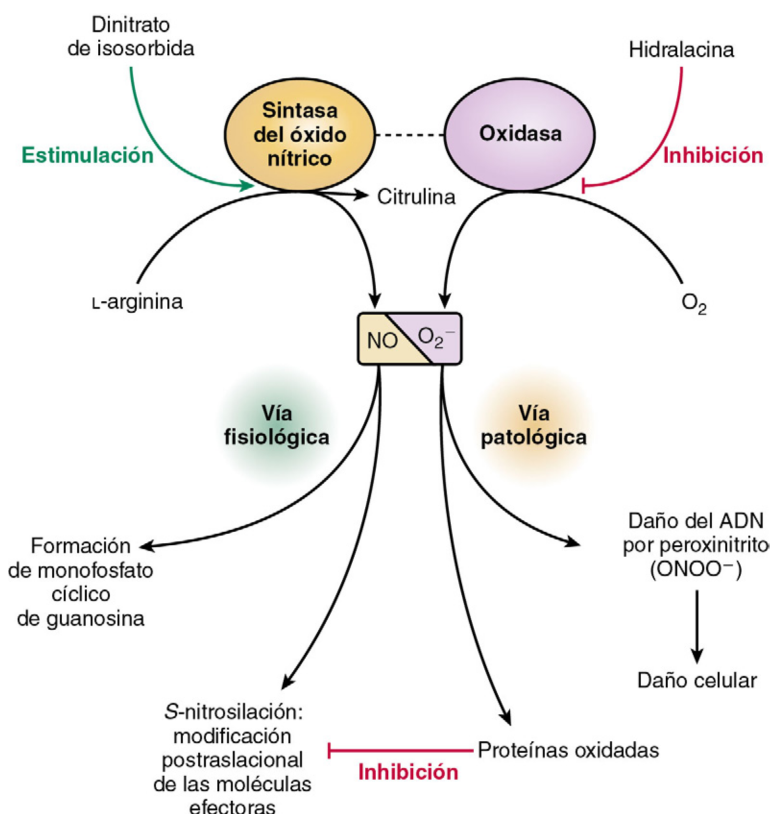


FIGURA 12-4 Consecuencias de la alteración del equilibrio entre el óxido nítrico y la producción de superóxido en el sistema cardiovascular de pacientes con insuficiencia cardíaca. La interacción entre óxido nítrico *(NO)* y superóxido *(O_2^-)* tiene una importancia fundamental en la insuficiencia celular y orgánica en lugares clave a través del sistema cardiovascular. En pacientes con insuficiencia cardíaca, la producción de O_2^- está aumentada y la concentración o localización del NO están alteradas, lo que interrumpe la señalización efectora y provoca disfunción celular como consecuencia de la vasoconstricción y la contractilidad cardíaca o, si es prolongada, causa daños o muerte a nivel celular. El dinitrato de isosorbida, un fármaco que estimula la vía de NO, y la hidralacina, un antioxidante que inhibe la síntesis de O_2^-, pueden restaurar el equilibrio nitroso-redox, convirtiendo las vías patológicas en fisiológicas en el corazón y los vasos sanguíneos. *(Modificado de Hare JM. Nitroso-redox balance in the cardiovascular system.* N Engl J Med *2004;351:2112-2114.)*

la reversión de la remodelación ventricular. Además, se desconoce si esos mecanismos de beneficio son más importantes en afroamericanos que otros grupos raciales o étnicos. Los estudios preliminares demuestran el deterioro de la vasodilatación mediada por el flujo en sujetos hipertensos de raza negra en comparación con los de raza blanca, pero esos estudios están limitados por el pequeño número de casos y los posibles factores de confusión.[125] En otros estudios se ha demostrado una anomalía más generalizada de la vasodilatación en IC dependiente del endotelio,[126] lo que podría afectar favorablemente al tratamiento potenciado por el óxido nítrico. Además, están en marcha otros estudios que permitirán entender mejor los determinantes genéticos y ambientales del efecto de hidralacina y nitratos en la progresión de la IC.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

Varios factores han evitado que la recomendación de hidralacina-dinitrato de isosorbida a los pacientes con IC sea más amplia. En primer lugar, en el V-HeFT II el inhibidor de la ECA enalapril dio lugar a una mejoría significativa de la supervivencia en comparación con hidralacina-dinitrato de isosorbida. En segundo lugar, la combinación de hidralacina y dinitrato de isosorbida supone que el régimen terapéutico es considerablemente más incómodo de cara al cumplimiento, ya que las dosis objetivo utilizadas en los estudios V-HeFT fueron de 160 mg de dinitrato de isosorbida (40 mg cuatro veces al día) y 300 mg de hidralacina (75 mg cuatro veces al día). Aunque existe una pastilla de combinación fija que puede tomarse tres veces al día, el cumplimiento y el coste siguen siendo un problema para los pacientes que ya están tomando varios medicamentos para la IC. En tercer lugar, esta combinación posee varios efectos secundarios, incluidas las cefaleas y los sofocos en relación con los preparados de nitratos y los síntomas digestivos producidos por la hidralacina. En los estudios V-HeFT el 18-38% de los pacientes suspendieron uno o ambos medicamentos debido a efectos secundarios, mientras que en el A-HeFT, en el que los efectos adversos de hidralacina-dinitrato de isosorbida consistieron en cefalea (50%), mareos (32%) y náuseas (10%), uno de cada cinco pacientes suspendieron la combinación de dosis fijas.

En la práctica clínica, la combinación de hidralacina y dinitrato de isosorbida puede ser particularmente útil en pacientes con síntomas persistentes de IC, pero que no pueden tolerar los inhibidores del sistema renina-angiotensina. No obstante, no disponemos de estudios en los que se haya abordado específicamente esta población de pacientes y la hidralacina, y los nitratos no deberían sustituir a los inhibidores de la ECA o ARA. Muchos médicos utilizan nitratos en sus pacientes con IC, en especial en los que tienen una cardiopatía isquémica subyacente.[127] Según datos procedentes de estudios farmacológicos y clínicos, sería prudente administrar nitratos en combinación con hidralacina a pacientes afroamericanos con IC y fracción de eyección reducida. Más aún, en las directrices actualizadas del HFSA se recomendó añadir una combinación de hidralacina y dinitrato de isosorbida en pacientes no afroamericanos con fracción de eyección reducida que siguen estando sintomáticos a pesar del tratamiento de referencia optimizado.[3]

La recomendación más importante sobre este régimen es iniciar la administración con dosis bajas e ir ajustándolas gradualmente durante varias semanas. Las dosis iniciales mayores de 10 mg de dinitrato de isosorbida y 25 mg de hidralacina pueden producir cefaleas, pero suelen ser bien toleradas cuando se ajustan gradualmente al alza. La administración profiláctica de paracetamol puede reducir los problemas asociados a la cefalea inducida por nitratos, mientras que se evitarán los AINE. Hay varios preparados de nitratos de acción prolongada, pero la experiencia clínica con esas formulaciones en pacientes con IC es pequeña.

Digoxina

EFECTOS FARMACOLÓGICOS Y CLÍNICOS

Los mecanismos de acción y la farmacología de la digoxina se comentan en el capítulo 28 de *Braunwald. Tratado de cardiología* y en otras revisiones.[128] Al inhibir la sodio-potasio adenosina trifosfatasa, la digoxina afecta a los procesos celulares en el corazón (aumento de la contractilidad cardíaca), los aferentes vagales (descenso de las eferencias simpáticas) y riñones (descenso de la secreción de renina), lo que contribuye a sus efectos cardiovasculares. Aunque la digoxina se ha utilizado habitualmente en el tratamiento de la IC, la forma concreta de demostrar su eficacia clínica se ha visto rodeada de una controversia considerable. Los primeros estudios fueron contradictorios y su interpretación fue difícil debido al pequeño tamaño de las muestras y la dependencia de mediciones clínicas menos precisas. Los datos científicos obtenidos en ECA de mayor tamaño y más concluyentes[129-133] han permitido recomendar la utilización de digoxina para mejorar los síntomas y disminuir las hospitalizaciones por IC en pacientes con fracción de eyección reducida y síntomas actuales o previos de IC.[3,4]

En muchos de los primeros estudios que evaluaban la eficacia de digoxina se utilizó un diseño cruzado y tamaños de muestras considerados pequeños en comparación con los estudios multicéntricos más recientes. En estudios posteriores se usaron diseños paralelos en los que se comparó digoxina con placebo y otros fármacos inótropos o vasodilatadores, como xamoterol, captopril, milrinona e ibopamina. El grupo germanoaustríaco de estudio de xamoterol aleatorizó a 433 pacientes para recibir placebo, digoxina o xamoterol, un β-agonista mixto con cierta actividad β-bloqueante.[129] La administración de digoxina y xamoterol disminuyó los síntomas de IC en comparación con placebo. El grupo multicéntrico de investigación de captopril-digoxina aleatorizó a 300 pacientes para recibir placebo, digoxina o captopril.[130] A los 6 meses, la administración de digoxina aumentó la fracción de eyección y redujo las hospitalizaciones por IC, y el captopril mejoró la duración del ejercicio y la clase funcional de la NYHA. En otros estudios que comparaban la digoxina con un inótropo oral se demostró que la primera disminuía la activación neurohormonal y disminuyó mucho la frecuencia de descompensación clínica.[131,132] En otros dos estudios se exploró el efecto de la retirada de digoxina en pacientes con IC tratados con un diurético solamente[134] o un diurético y un inhibidor de la ECA.[135] En ambos, la retirada de la digoxina disminuyó la tolerancia al ejercicio, el empeoramiento de los síntomas de IC y la fracción de eyección más baja.

Aunque esos estudios demostraron los efectos beneficiosos de digoxina en los criterios de valoración clínica, prácticamente ninguno pudo evaluar el efecto en la supervivencia debido a un tamaño de la muestra insuficiente. Además, los datos retrospectivos obtenidos después de un IM hacen pensar en que la digoxina aumentó la tasa de mortalidad.[136] En el estudio Digitalis Investigation Group (DIG) se evaluó el efecto de digoxina en la mortalidad en pacientes con IC crónica al aleatorizar 6.800 pacientes con IC leve o moderada y una fracción de eyección del 45% o menor para recibir digoxina o placebo además de diuréticos e inhibidores de la ECA. Después de una media de seguimiento de 37 meses se observaron 1.181 muertes en el grupo de digoxina y 1.194 muertes en el grupo placebo (RdR: 0,99; $P = 0,8$). La digoxina redujo el riesgo de muerte u hospitalización como consecuencia del empeoramiento de la IC, pero tendió a aumentar el riesgo de muerte por otras causas.

Los datos acumulados procedentes de estudios controlados indican que la digoxina se asocia a una mejoría clínica importante sin efectos adversos en la supervivencia. Más aún, esos beneficios se han observado en una amplia variedad de pacientes, con independencia de la etiología de la IC, el ritmo subyacente o el tratamiento médico concomitante. Los resultados del DIG llevaron a la FDA a aprobar el uso de digoxina para el tratamiento de la IC en 1997. Según las directrices del ACC/AHA actualizadas, los objetivos del tratamiento con digoxina deberían ser aliviar los síntomas y mejorar la situación clínica de pacientes con IC que reciben diuréticos, un inhibidor de la ECA o un ARA y un β-bloqueante.[4] También se puede añadir digoxina al régimen inicial en pacientes con síntomas graves que no han respondido al tratamiento de referencia, pero no está indicada como tratamiento primario para estabilizar a los pacientes con IC aguda descompensada (v. capítulo 14). No se ha demostrado que la digoxina sea eficaz en pacientes con IC y fracción de eyección conservada y puede tener efectos adversos en pacientes con síndromes coronarios agudos. Más aún, no hay datos que apoyen la utilización de la digoxina en pacientes con disfunción asintomática del VI.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

Hasta ahora, la práctica consistía normalmente en utilizar dosis de digitalización plena para alcanzar con mayor rapidez las concentraciones terapéuticas. Sin embargo, ya no se recomienda hacerlo así y basta con que los pacientes comiencen con una dosis de mantenimiento que varía entre 0,0625 y 0,25 mg/día. Las concentraciones en equilibrio se alcanzarán aproximadamente en 1 semana. Como la eliminación de los fármacos tiene lugar principalmente por vía renal, es necesario ajustar las dosis de digoxina en pacientes con nefropatía aguda o crónica. Varias interacciones farmacológicas pueden influir significativamente

en la eficacia y los efectos secundarios de la digoxina.[128] Fármacos como el verapamilo, la espironolactona y la amiodarona aumentan la concentración de digoxina. Es práctica frecuente reducir empíricamente las dosis de digoxina con un seguimiento estricto de sus concentraciones cuando se inicia el tratamiento con esos fármacos. Además, se recomienda administrar dosis menores en pacientes con IC[137] o con una masa magra baja.

No hay muchos datos sobre la utilización habitual de las concentraciones séricas de digoxina para orientar la selección de la dosis. Sin embargo, es razonable comprobar la concentración de digoxina durante el seguimiento para identificar a aquellos pacientes que están recibiendo dosis subterapéuticas, en algunos casos como consecuencia del incumplimiento. Las concentraciones de digoxina también son muy importantes en la evaluación de efectos secundarios, por ejemplo, en pacientes que tienen náuseas, anorexia, arritmias, bloqueo auriculoventricular o confusión. Los efectos secundarios de digoxina se asocian habitualmente a concentraciones séricas mayores de 2 ng/ml, aunque pueden aparecer con concentraciones más bajas en caso de hipopotasemia o hipomagnesemia. El análisis retrospectivo del estudio DIG también apunta a que las concentraciones séricas de digoxina que no llegan al intervalo superior de la normalidad (p. ej., 1,2 a 2 ng/ml) se asocian al aumento del riesgo de muerte en ambos sexos.[138,139] Valorados en su conjunto, esos datos indican que la eficacia y la seguridad de digoxina puede optimizarse utilizando dosis que alcancen concentraciones séricas en el intervalo de 0,5 a 0,9 ng/ml. Cabe resaltar que esta recomendación aún no se ha incorporado en los intervalos de referencia que proporcionan la mayoría de los laboratorios clínicos.

Durante muchos años se ha usado digoxina para controlar la frecuencia de la respuesta ventricular en la fibrilación auricular. Sin embargo, en muchas situaciones este fármaco no proporciona un control adecuado de la frecuencia, especialmente durante el ejercicio, en pacientes con tono simpático alto y en ancianos. Puede usarse en pacientes con IC y fibrilación auricular que ya reciben un β-bloqueante, como tratamiento adyuvante para controlar la frecuencia ventricular. Como alternativa, la amiodarona puede ser segura para el control de la frecuencia ventricular y para restaurar y mantener el ritmo sinusal.[140] Las opciones en pacientes con fibrilación auricular sintomática que no responden o que no toleran el tratamiento antiarrítmico son la ablación de la unión auriculoventricular con estimulación de soporte mediante marcapasos o aislamiento de la vena pulmonar utilizando ablación de radiofrecuencia o quirúrgica.[141,142] Para un comentario más completo sobre el tratamiento farmacológico y no farmacológico de la fibrilación auricular, consulte los capítulos 20 y 21 de esta obra y el capítulo 40 de *Braunwald. Tratado de cardiología*.

Antagonistas del calcio

En un primer momento se consideró que los fármacos que bloquean los canales del calcio son útiles en pacientes con IC porque poseen acciones vasodilatadoras potentes y pueden reducir la isquemia en pacientes con disfunción del VI como consecuencia de la enfermedad arterial coronaria.[143] Si bien los estudios hemodinámicos demostraron que la administración aguda de los antagonistas del calcio reducía la resistencia vascular sistémica y aumentaba el gasto cardíaco, los efectos hemodinámicos agudos de nifedipino, verapamilo y diltiacem no han sido uniformes y el tratamiento a corto y largo plazo con esos fármacos se ha asociado a episodios adversos graves y a un exceso de mortalidad relacionado, posiblemente, con los efectos inótropos negativos o la estimulación neurohormonal.

Los antagonistas del calcio de segunda generación con selectividad mayor por las acciones vasculares también se han evaluado en la IC. El amlodipino, una dihidropiridina de acción prolongada con efectos vasodilatadores potentes, está aprobado para el tratamiento de la hipertensión y de la angina. En el estudio Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE) se aleatorizó a 1.153 pacientes con IC grave y una fracción de eyección menor del 30% para recibir amlodipino (hasta 10 mg al día) o placebo de 6 a 33 meses.[144] El amlodipino no afectó al criterio de valoración combinado principal de muerte u hospitalización mayor por motivos cardiovasculares pero tendió a reducir la mortalidad por cualquier causa (RdR: 16%; $P = 0{,}07$), en particular en la miocardiopatía no isquémica. Sin embargo, en el PRAISE II no se pudieron demostrar efectos beneficiosos de amlodipino en la estimulación neurohormonal o la supervivencia en esta población.[145] En el V-HeFT III se encontraron resultados negativos parecidos, ya que el tratamiento a largo plazo con felodipino no tuvo efectos beneficiosos en la tolerancia al ejercicio, las hospitalizaciones o la supervivencia y se asoció a una incidencia mayor de edema periférico.[146] Por último, los datos del estudio Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) indican que los beneficios antihipertensivos de amlodipino pueden anularse por el aumento del riesgo de desarrollar IC.[147]

A partir de todos estos datos acumulados, se recomienda evitar la mayoría de los antagonistas del calcio en pacientes con IC. El beneficio principal puede derivar principalmente del control de la hipertensión o de la reducción de la isquemia, si bien se prefiere usar otros fármacos como nitratos o tratamientos como la revascularización. De los antagonistas del calcio existentes, los vasoselectivos son los únicos en los que se ha demostrado que no afectan negativamente a la supervivencia en pacientes con IC y fracción de eyección reducida. Los antagonistas del calcio pueden ser importantes en el control de la frecuencia cardíaca o mejorando los síntomas en pacientes con IC y fracción de eyección conservada (v. más adelante).

Fármacos inótropos positivos

INÓTROPOS POSITIVOS ORALES

La búsqueda de fármacos inótropos seguros y eficaces para pacientes con IC se ha basado en las observaciones de que el síndrome clínico de la IC es consecuencia de un defecto primario de la contractilidad miocárdica y de que muchos pacientes tienen síntomas que son resistentes al tratamiento de referencia. Durante los años ochenta y comienzos de los noventa se hizo un gran esfuerzo para desarrollar un fármaco inótropo que se pudiera administrar por vía oral.[148] La mayor parte de los estudios se centró en los inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE), que producen un beneficio hemodinámico importante cuando se administran a corto plazo a pacientes con IC aguda descompensada. El entusiasmo por esta clase de fármacos disminuyó significativamente cuando los estudios multicéntricos no pudieron detectar una mejoría significativa de los síntomas y de la tolerancia al ejercicio,[149] y cuando en el estudio Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation (PROMISE) se demostró el aumento de las tasas de mortalidad en pacientes tratados con milrinona.[150] Otros inótropos orales con efectos inhibidores de la PDE también se han relacionado con un exceso de mortalidad en la IC, como vesnarinona[151] y enoximona.[152]

INÓTROPOS POSITIVOS POR VÍA INTRAVENOSA

Otro tratamiento que se puede plantear en los pacientes con IC resistente al tratamiento es la administración i.v. de dobutamina o milrinona.[153] Mientras que dobutamina aumenta la contractilidad cardíaca principalmente estimulando los receptores β-adrenérgicos y es un vasodilatador poco importante, la milrinona es un inótropo potente y posee efectos vasodilatadores directos a través de la inhibición de la PDE tipo 3 en el miocardio y la red vascular, respectivamente (v. en el capítulo 14 un comentario sobre la farmacología y la utilización a corto plazo de los inótropos positivos en la IC aguda descompensada). Un pequeño número de casos con IC terminal no puede abandonar el tratamiento inótropo agudo. Los signos que indican el fracaso de la retirada son desarrollo de hipotensión sintomática, congestión recurrente o empeoramiento de la función renal. En la práctica, debe hacerse más de un intento de retirada progresiva de los inótropos, pero no hasta que el paciente haya alcanzado la estabilidad clínica. Además, es posible que haya que mantener los inhibidores de la ECA y los β-bloqueantes para elevar la presión arterial y la perfusión renal. En general, no son necesarias ni la monitorización invasiva ni la «optimización» de la hemodinámica, ni se recomiendan,[154] excepto con la intención de lograr la aprobación del seguro para la infusión a domicilio. En casos seleccionados que se consideren dependientes de inótropos se puede usar el tratamiento i.v. como puente hasta el trasplante o en casos terminales.

Puente al trasplante

Debido a la escasez de corazones de donante, la mayoría de los pacientes que reciben un trasplante cardíaco requiere soporte circulatorio farmacológico o mecánico como puente hasta el trasplante (v. capítulo 15). Las opciones para pacientes dependientes de inótropos comprenden el tratamiento intrahospitalario o la administración i.v. domiciliaria continua. Los criterios para el alta domiciliaria son la

estabilidad hemodinámica con un solo fármaco en dosis baja, la mejoría de la situación funcional y el soporte de la familia y del personal de enfermería. Se recomienda usar desfibriladores automáticos implantables (DAI) para prevenir la muerte súbita. La administración de dobutamina y milrinona en el domicilio ha tenido éxito como puente hasta el trasplante, como mejoría de la capacidad funcional y la función renal,[155] aunque son frecuentes los reingresos y las complicaciones. En un estudio, el 59% de los pacientes necesitó reingreso: dos tercios de los reingresos fueron consecuencia del empeoramiento de la IC y un tercio se debió a infección u oclusión del catéter permanente.[156] Se advertirá a los pacientes que reciben inótropos a domicilio que no deben conducir.

Puente al final de la vida

En los pacientes con IC resistente al tratamiento que no son candidatos al trasplante, la administración crónica de inótropos puede usarse para paliar los síntomas al final de la vida. Esta práctica es ahora más frecuente, ya que los cardiólogos atienden a pacientes mayores que han agotado sus opciones médicas y quirúrgicas. Además, la utilización de β-bloqueantes y DAI en ancianos ha disminuido el riesgo de muerte súbita en favor de la insuficiencia de bomba progresiva. Hershberger et al.[153] describieron su experiencia de 10 años con infusiones de inótropos a domicilio en pacientes no trasplantados con IC terminal. Aunque los pacientes eran ambulatorios y no tenían dolor en el momento del alta, la mediana de supervivencia fue de solo 3 meses y un tercio falleció en el hospital. En la práctica, para administrarse los inótropos en la IC terminal es necesario consultar con un servicio de cuidados paliativos, colaborar con el personal sanitario del centro terminal para facilitar la administración simultánea de narcóticos y ansiolíticos y comentar con el paciente y su familia las instrucciones anticipadas y la forma de apagar el DAI.[157]

Los fármacos inótropos positivos se han administrado de forma intermitente en el domicilio o en una clínica de infusiones.[158] Aunque en los primeros estudios no controlados se sugería la mejoría de los síntomas y el descenso de las hospitalizaciones, en algunos estudios aleatorizados de pequeño tamaño no se pudo demostrar un beneficio o incluso se confirmó el exceso de mortalidad.[159] Se cree que el mecanismo principal responsable del aumento de la mortalidad asociado a las infusiones crónicas de inótropos es el aumento intracelular del monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), que ejerce un efecto tóxico directo en el miocardio y conduce a una mayor disfunción contráctil y proarritmias.[160] La miocarditis por hipersensibilidad por dobutamina también puede contribuir al deterioro hemodinámico.[161] Al no haber datos que demuestren la eficacia, y ante las dudas sobre los efectos secundarios, no se recomienda utilizar infusiones intermitentes de inótropos para el tratamiento de la IC avanzada.[4]

Tratamiento antitrombótico

En ausencia de contraindicaciones específicas, muchos médicos han recomendado la anticoagulación en pacientes con miocardiopatía dilatada como profilaxis frente a la tromboembolia y el accidente cerebrovascular. Esta recomendación se basa en datos más antiguos que demostraban la presencia de trombos ventriculares hasta en el 75% de los casos de miocardiopatía dilatada[162] y en observaciones de una incidencia alta de episodios embólicos en esta población de pacientes.[163,164] Además, el análisis retrospectivo hace pensar en que se reducen la incidencia de episodios de embolia[165] y la mortalidad por cualquier causa[166] en pacientes con IC tratados con anticoagulantes. Los mecanismos que explican el aumento del riesgo de tromboembolia en pacientes con IC son la estasis de la sangre en las cavidades cardíacas y en la circulación venosa sistémica y la hipercoagulabilidad. Además, los pacientes con IC tienen un mayor riesgo de desarrollo de fibrilación auricular,[167] lo que predispone a la formación de trombos cardíacos.

Las recomendaciones para la utilización rutinaria de anticoagulantes en pacientes con IC se han reconsiderado en vista de los datos obtenidos en estudios multicéntricos. En el estudio V-HeFT II solo se comunicaron 46 episodios de embolia en 804 pacientes después de una media de 2,5 años.[168] Más aún, en el V-HeFT II se demostró el *aumento* de la tasa de tromboembolia en pacientes que recibieron anticoagulación en comparación con los que no la recibieron (4,9 frente a 2,1 por 100 pacientes año; $P = 0,01$). En el SOLVD, la incidencia anual de los episodios de tromboembolia fue de solo el 2,4% en mujeres y el 1,8% en varones. Más aún, la utilización de anticoagulantes siguiendo las instrucciones del médico responsable del paciente no se asoció a un descenso de la incidencia de tromboembolia.[169] Por desgracia, los RCT sobre anticoagulación en la IC no han sido concluyentes debido al pequeño tamaño de la muestras[67] o a la interrupción prematura como consecuencia de la falta de inclusión de casos.[170]

El estudio Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) se diseñó para determinar el mejor fármaco antitrombótico para pacientes con IC con fracción de eyección reducida y ritmo sinusal normal.[170] Entre 1999 y 2002 se aleatorizó a 1.587 pacientes en este estudio, en lugar de los 4.500 programados, con IC de clase funcional II a IV de la NYHA y una FEVI del 35% o menor para recibir warfarina en abierto (índice internacional normalizado [INR] objetivo de 2,5 a 3) o tratamiento doble ciego con ácido acetilsalicílico (162 mg una vez al día) o clopidogrel (75 mg una vez al día). Durante una media de seguimiento de 19 meses el riesgo del criterio de valoración compuesto principal de mortalidad por cualquier causa, IM no mortal y accidente cerebrovascular no mortal no fue diferente entre los tres grupos. En comparación con el tratamiento antiagregante, la administración de warfarina se asoció a menos accidentes cerebrovasculares no mortales y menos hospitalizaciones por IC pero a más episodios de hemorragia. Los investigadores llegaron a la conclusión de que los datos no apoyan la hipótesis principal de que la warfarina es mejor que el ácido acetilsalicílico y que clopidogrel es mejor que el ácido acetilsalicílico. El estudio Warfarin Versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction (WARCEF) se diseñó para comparar la administración de warfarina (INR objetivo de 2 a 3,5) y ácido acetilsalicílico (325 mg/día) a pacientes con IC y fracción de eyección reducida. En los 2.305 pacientes seguidos durante 6 años, no se apreciaron diferencias en las tasas del criterio de valoración compuesto (accidente cerebrovascular isquémico, hemorragia intracerebral o muerte por cualquier causa) entre los dos grupos.[171] Aunque la administración de warfarina se asoció a la reducción de los accidentes cerebrovasculares isquémicos, este beneficio se compensó por el aumento de la tasa de hemorragia mayor.

Como es posible que el riesgo de tromboembolia y los beneficios de los anticoagulantes no sean tan importantes como se pensó en un primer momento, las recomendaciones para la anticoagulación en pacientes con IC deben tomarse de forma individualizada. Las indicaciones de consenso para la anticoagulación son la fibrilación auricular (paroxística o persistente) y antecedentes de tromboembolia venosa o sistémica,[3,4] pero también se planteará la anticoagulación en pacientes con trombos intracavitarios o aparición espontánea del contraste en la ecocardiografía o con diagnósticos específicos asociados a un riesgo más alto de tromboembolia, como el amiloide cardíaco, ausencia de consolidación en el VI y miocardiopatía periparto. Los pacientes con un IM anterior de gran tamaño reciente o un IM reciente con trombos en el VI deberán recibir warfarina durante al menos 3 meses. En los pacientes más jóvenes con miocardiopatías genéticas e historia familiar de tromboembolia serán candidatos a la anticoagulación. Cuando esté contraindicada la warfarina se puede utilizar un régimen alternativo, como una dosis única al día de ácido acetilsalicílico, aunque no hay datos controlados que avalen esta recomendación. Además, como ya hemos comentado, el ácido acetilsalicílico puede atenuar los beneficios de inhibición de la ECA en la IC y no se recomienda su uso en pacientes con miocardiopatía no isquémica. Se desconoce la función de los antiagregantes (prasugrel) y anticoagulantes (dabigatrán, apixabán o rivaroxabán) más modernos en la reducción del riesgo de tromboembolia en la IC.

Tratamiento antiarrítmico

Las indicaciones y la eficacia de los fármacos antiarrítmicos en el tratamiento de la IC han sido motivo de gran controversia.[172] La primera justificación para considerar esos fármacos como tratamiento adyuvante se basó en la observación de que hasta el 30-50% de todas las muertes en pacientes con IC se pueden clasificar como súbitas. Las extrasístoles ventriculares frecuentes y la taquicardia ventricular no mantenida en los registros con Holter son signos casi universales en pacientes con IC y son motivo frecuente de preocupación en pacientes hospitalizados monitorizados mediante telemetría. Esas arritmias están probablemente relacionadas con una serie de factores como fibrosis, esfuerzo parietal, dilatación del VI, desequilibrio electrolítico, concentraciones altas de catecolaminas circulantes y efectos proarrítmicos de fármacos como la digoxina y los inótropos positivos. Todos esos factores indican que

el tratamiento antiarrítmico y el descenso de las arritmias de riesgo alto serían acciones beneficiosas en esta población de pacientes. No obstante, saber que la muerte súbita en la IC puede deberse a isquemia o bradiarritmias[173] y reconocer cada vez mejor los episodios adversos asociados al tratamiento antiarrítmico, incluidos la proarritmia y el empeoramiento de la IC,[174] junto al exceso de mortalidad demostrado en estudios controlados,[175] han llevado a recomendar que se evite utilizar fármacos antiarrítmicos de clase I.

Los estudios posteriores se han centrado en la importancia de los fármacos de clase III (amiodarona, d-sotalol y dofetilida) en la IC. La amiodarona puede reducir en gran medida la frecuencia y complejidad de las arritmias ventriculares asintomáticas y los primeros estudios hicieron pensar en que este fármaco podría afectar positivamente a la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con IC.[176] El Congestive Heart Failure-Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT) fue un estudio prospectivo y doble ciego en el que 674 pacientes con IC, una fracción de eyección del 40% o menor y ectopia ventricular asintomática se aleatorizaron para recibir amiodarona o placebo durante una mediana de 45 meses.[177] Como era de esperar, la administración de amiodarona disminuyó la ectopia ventricular en comparación con placebo. No obstante, y al contrario que otro estudio no enmascarado de menor tamaño, en el CHF-STAT no se pudo demostrar el efecto beneficioso de amiodarona en la mortalidad. En el Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) también se demostró que la amiodarona no afectaba a la supervivencia en más de 2.500 pacientes con miocardiopatía isquémica y no isquémica.[178]

Aunque la amiodarona no tiene una función *per se* en el tratamiento de la IC, puede ser útil para el tratamiento de las arritmias ventriculares o auriculares sintomáticas que complican la IC. En particular, la amiodarona se puede administrar a corto plazo para controlar la respuesta ventricular en pacientes con IC con fibrilación auricular y puede restaurar y mantener el ritmo sinusal cuando se usa a largo plazo.[179] También puede usarse para suprimir la taquicardia ventricular sintomática, en especial en pacientes que reciben descargas frecuentes de sus DAI. En el estudio Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC),[180] la combinación de amiodarona más β-bloqueante fue eficaz previniendo las descargas del DAI en pacientes con fracción de eyección reducida y antecedentes de taquicardia ventricular o fibrilación espontáneas o inducibles. Sin embargo, la tasa de abandonos del fármaco a 1 año fue del 18% para la amiodarona y del 5% para el β-bloqueante solo. Para el uso seguro de amiodarona son fundamentales el seguimiento de las reacciones adversas, que comprenden efectos secundarios hepáticos, pulmonares y tiroideos, y la detección de las posibles interacciones farmacológicas, como el aumento de las concentraciones de digoxina y la elevación del INR. Al contrario que los fármacos de tipo I, la administración de amiodarona parece asociarse a un riesgo muy bajo de proarritmias en pacientes con disfunción VI.[181]

Otra clase de fármacos antiarrítmicos de clase III que se ha estudiado en la IC incluye dofetilida, dronedarona y el bloqueante del canal de potasio d-sotalol. En el estudio Survival With Oral d-sotalol (SWORD) se aleatorizaron 3.121 pacientes con miocardiopatía isquémica para recibir d-sotalol (200 mg dos veces al día) o placebo.[182] El estudio se interrumpió prematuramente debido al exceso de mortalidad en el grupo d-sotalol, que pareció deberse principalmente a arritmias. En el estudio Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide (DIAMOND) no se demostró ningún efecto de dofetilida en la mortalidad en 1.518 pacientes con disfunción sintomática del VI.[183] Al igual que la amiodarona, la dofetilida fue eficaz convirtiendo la fibrilación auricular en ritmo sinusal, pero se asoció a una incidencia del 3,3% de taquicardia ventricular polimorfa *(torsades de pointes)*. La dronedarona es un benzofurano no yodado derivado de la amiodarona con propiedades electrofisiológicas parecidas, pero sin los efectos secundarios relacionados con el yodo.[184] En un estudio de gran tamaño de pacientes con fibrilación auricular, la administración de dronedarona redujo la incidencia de hospitalización por motivos cardiovasculares o muerte[185] pero en otro estudio de pacientes con IC aguda descompensada se asoció a un aumento de la mortalidad precoz como consecuencia del empeoramiento de la IC[186] y en pacientes de riesgo alto con fibrilación auricular permanente aumentó las tasas de IC, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular.[187] Estos datos han dado pie a la inclusión de un recuadro negro de advertencia frente a la utilización de dronedarona en pacientes con IC de clase IV de la NYHA o de clase II o III con descompensación reciente. La importancia del DAI en la prevención primaria y secundaria de la muerte súbita en la IC se comenta en el capítulo 22.

Consideraciones especiales

La mayoría de los pacientes ambulatorios con IC y fracción de eyección reducida puede recibir tratamiento de acuerdo con las recomendaciones presentadas en este capítulo, si bien varios subgrupos de pacientes merecen una consideración especial porque quizá otro tratamiento farmacológico pudiera aportar beneficios clínicos importantes.

PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN CONSERVADA

Hasta la mitad de los pacientes con IC que solicitan asistencia médica tienen una FEVI normal o casi normal.[188] Aunque la IC con fracción de eyección conservada es relativamente poco frecuente en pacientes jóvenes o de edad media, la prevalencia puede superar el 50% en los pacientes mayores, especialmente en mujeres ancianas con hipertensión arterial.[189] Además de la cardiopatía hipertensiva, otras causas de IC con fracción de eyección conservada son las miocardiopatías restrictivas, hipertróficas e infiltrantes y la pericarditis constrictiva. La disfunción diastólica parece ser el mecanismo principal responsable de este síndrome clínico,[190] pero hay otros factores fisiopatológicos que pueden contribuir a la progresión de la enfermedad, como son la rigidez arterial, la avidez por el sodio y la disfunción renal.[191] Aunque algunos datos apuntan a que la supervivencia a largo plazo es parecida entre pacientes con descenso de la fracción de eyección conservada,[192] en la mayoría de los estudios se demuestra que la IC con fracción de eyección normal se asocia a un riesgo menor de muerte (tabla 12-11).[193]

Aunque en estudios aleatorizados de gran tamaño se ha confirmado el beneficio en la supervivencia y en otros aspectos de los inhibidores de la ECA y de los β-bloqueantes en pacientes con IC y fracción de eyección reducida, los estudios en pacientes con fracción de eyección conservada son más escasos (tabla 12-12). En consecuencia, el tratamiento

TABLA 12-11 Mortalidad de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida frente a fracción de eyección conservada

ESTUDIO	N	SEGUIMIENTO	TASA DE MORTALIDAD CON FE REDUCIDA (%)	TASA DE MORTALIDAD CON FE CONSERVADA (%)	RR DE MUERTE CON FE CONSERVADA
Cohn et al.[287]	623	2,3 años	19 (por año)	8 (por año)	0,42
Ghali et al.[288]	78	2 años	46	26	0,56
McDermott et al.[289]	192	27 meses	35	35	0,97
Vasan et al.[290]	73	5 años	64	32	0,5
McAlister et al.[291]	566	3 años	38	34	ND
Philbin et al.[292]	1.291	6 meses	18	15	0,69
Masoudi et al.[293]	413	6 meses	21	13	0,49

FE, fracción de eyección; *ND,* no disponible; RR, riesgo relativo.

TABLA 12-12 Estudios controlados aleatorizados de inhibidores del sistema renina-angiotensina en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada

ESTUDIO	N	FÁRMACO	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	PERÍODO DE SEGUIMIENTO	CRITERIOS DE VALORACIÓN PRINCIPAL	RESULTADOS
PEP-CHF[198]	1.000	Perindopril frente a placebo	Edad ≥ 70 años FEVI ≥ 40%	26 meses	Muerte u hospitalización por IC	Placebo 25,1% Perindopril 23,6% (8% ↓; $P = 0,55$)
CHARM-Preserved[199]	3.023	Candesartán frente a placebo	FEVI > 40% NYHA II-IV Hospitalización cardíaca	37 meses	CV muerte u hospitalización por IC	Placebo 24% Candesartán 22% (11% ↓; $P = 0,12$)
I-PRESERVE[200]	4.128	Irbesartán frente a placebo	Edad ≥ 60 años FEVI ≥ 45%	50 meses	Muerte u hospitalización CV	Placebo 37% Irbesartán 36% (5% ↓; $P = 0,35$)
TOPCAT[112]	~ 3.500	Espironolactona frente a placebo	Edad ≥ 50 años FEVI ≥ 45% Hospitalización por IC en 12 meses o BNP o pro-BNP-NT elevados	ND	Parada cardíaca abortada Muerte CV u hospitalización por IC	ND

BNP, péptido natriurético tipo B; CHARM, Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; *CV,* cardiovascular; IC, insuficiencia cardíaca; *I-PRESERVE,* Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; *ND,* no disponible; *NYHA,* New York Heart Association; *pro-BNP-NT,* pro-BNP N-terminal; *PEP-CHF,* Perindopril for Elderly Patients with Chronic Heart Failure; *TOPCAT,* Trial of Aldosterone Antagonist Therapy in Adults With Preserved Ejection Fraction Congestive Heart Failure.

TABLA 12-13 Recomendaciones del ACC/AHA para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada

CLASE	RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA
I	Control de la hipertensión sistólica y diastólica	A
	Control de la frecuencia ventricular en la fibrilación auricular	C
	Diuréticos para controlar la congestión pulmonar y el edema periférico	C
IIa	Revascularización coronaria si la isquemia tiene un efecto adverso en la función cardíaca en pacientes con EAC	C
IIb	Restaurar y mantener el ritmo sinusal para mejorar los síntomas en pacientes con fibrilación auricular	C
	β-bloqueantes, inhibidores de la ECA, ARA o antagonistas del calcio para reducir los síntomas en pacientes con hipertensión arterial controlada	C
	Digoxina para reducir los síntomas de insuficiencia cardíaca	C

ACC, American College of Cardiology; *AHA,* American Heart Association; *ARA,* antagonista del receptor de angiotensina; *EAC,* enfermedad arterial coronaria; *ECA,* enzima conversora de angiotensina.

Modificado de Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:e391-e479.

se basa principalmente en los resultados de las investigaciones clínicas en grupos pequeños de pacientes y en conceptos fisiopatológicos.[194] Los principios del tratamiento comprenden el control de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, la reducción de las presiones de llenado cardíaco y la prevención de la isquemia miocárdica (tabla 12-13). En la IC producida como consecuencia de la hipertensión arterial es importante controlar esta para prevenir la progresión de la hipertrofia VI y para promover, posiblemente, su regresión. Además, el tratamiento antihipertensivo eficaz puede mejorar las propiedades de llenado diastólico, aliviar la carga de la aurícula izquierda y ayudar a conservar el ritmo sinusal.

Los antagonistas del calcio pueden reducir los síntomas de IC con fracción de eyección conservada, no solo al reducir la presión arterial sino también al mejorar la relajación ventricular.[195] Los inhibidores del sistema renina-angiotensina (p. ej., inhibidores de la ECA y ARA) también pueden mejorar la relajación ventricular, frenar o revertir la fibrosis miocárdica y prevenir la fibrilación auricular.[196] No obstante, no hay datos que indiquen que, al igual que los antagonistas del calcio y los inhibidores del sistema renina-angiotensina, mejoren la supervivencia o reduzcan la hospitalización por IC en pacientes con IC y fracción de eyección conservada.[197]

Eficacia clínica

En el estudio Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF) se aleatorizaron 850 pacientes de 70 años de edad o mayores con función sistólica conservada y disfunción diastólica en el estudio ecocardiográfico para recibir perindopril (4 mg al día) o placebo.[198] La población del estudio estaba formada predominantemente por pacientes hipertensos sin isquemia y tenían una función renal relativamente normal. En un análisis de intervalo a 1 año se demostró la tendencia a un descenso de la mortalidad y una reducción significativa de las hospitalizaciones por IC, junto a una mejor capacidad funcional. Sin embargo, no se encontró un beneficio significativo en términos de muerte u hospitalización no programada por IC a los 3 años (HR: 0,92; IC al 95%: 0,7 a 1,21; $P = 0,55$). La discrepancia entre los resultados observados a 1 año y al final del seguimiento se ha atribuido a la escasa potencia relacionada con la tasa elevada de cruces de pacientes para recibir en abierto un inhibidor de la ECA después del primer año y una tasa global de episodios relativamente baja.

El efecto de los ARA en la morbilidad y la mortalidad se ha estudiado en dos estudios clínicos multicéntricos de gran tamaño: CHARM-Preserved e Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function (I-PRESERVE). En el CHARM-Preserved se aleatorizó a 3.023 pacientes con IC de clase funcional II a IV de la NYHA y una fracción de eyección mayor del 40% para recibir candesartán (dosis objetivo de 32 mg una vez al día) o placebo, y fueron seguidos durante una mediana de 37 meses.[199] El candesartán no tuvo un efecto significativo en el criterio de valoración principal combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por IC (HR: 0,89; IC al 95% 0,77 a 1,03; $P = 0,12$), pero redujo el número de pacientes ingresados una o más veces por IC y disminuyó el riesgo de diabetes. Aunque casi el 70% de los pacientes alcanzó la dosis objetivo de candesartán en 6 meses, la reducción poco importante de los episodios de IC se contrarrestó por el aumento del riesgo de episodios adversos graves, incluidas la hipotensión, la insuficiencia renal y la hiperpotasemia. En el estudio I-PRESERVE se aleatorizaron 4.128 pacientes mayores con síntomas de IC y una fracción de eyección de al menos el 45% para recibir irbesartán (dosis objetivo de 300 mg al día) o placebo.[200] Tras una media de seguimiento de 50 meses no se apreciaron diferencias entre irbesartán y placebo en el criterio de valoración compuesto de mortalidad por cualquier

causa u hospitalización por motivos cardiovasculares y no se detectó efecto alguno de irbesartán en la hospitalización por empeoramiento de la IC. Durante el estudio, el 16% de los pacientes del grupo de irbesartán y el 14% de los pacientes tratados con placebo suspendieron el fármaco del estudio debido a un episodio adverso ($P = 0{,}07$). Las tasas de episodios adversos graves debidos a hipotensión, disfunción renal e hiperpotasemia no fueron significativamente diferentes entre los grupos.

El efecto de espironolactona en la morbilidad y la mortalidad de pacientes con IC y fracción de eyección conservada es actualmente objeto de estudio en el estudio TOPCAT financiado por los National Institutes of Health (NIH).[112]

Consideraciones prácticas

Los pacientes con hipertrofia VI son propensos a sufrir isquemia subendocárdica, incluso en ausencia de cardiopatía isquémica. La isquemia aumenta la rigidez del miocardio en diástole y exacerba la disfunción diastólica. Como la mayor parte del flujo coronario se produce en diástole, durante la taquicardia, en la que disminuye el tiempo de llenado diastólico, se compromete la perfusión del subendocardio. Por tanto, el control de la frecuencia cardíaca es esencial para prevenir o tratar la isquemia asociada a IC y fracción de eyección conservada. Los β-bloqueantes y algunos antagonistas del calcio (verapamilo) son fármacos cronótropos negativos útiles. Para tratar la isquemia de los pacientes con cardiopatía isquémica puede estar indicada la revascularización percutánea o quirúrgica.

La congestión venosa pulmonar asociada a la disfunción diastólica responde habitualmente con rapidez a la reducción de la precarga con diuréticos o nitratos. No obstante, y debido al aumento de la rigidez del miocardio, un pequeño descenso del volumen del VI puede causar un descenso importante de la presión de llenado auricular izquierda, del volumen por latido y del gasto cardíaco. Por lo tanto, es importante evitar la reducción excesiva de la precarga, ya que podría causar hipotensión sintomática, especialmente en ancianos. La administración de los diuréticos debe comenzar con una dosis pequeña de un diurético del asa (p. ej., 20 mg de furosemida o 0,5 mg de bumetanida). Si no se consigue una diuresis eficaz, se deberá aumentar la dosis o se añadirá con cautela un segundo diurético, como metolazona (2,5 a 5 mg).

Como consecuencia del aumento de la rigidez diastólica del VI, en algunos pacientes con IC y fracción de eyección conservada se reduce el llenado ventricular pasivo en la proto- y mesodiástole y dependen de la contribución auricular activa al llenado ventricular tardío. Por lo tanto, está justificado mantener el ritmo sinusal para conseguir el volumen por latido y el gasto cardíaco adecuados. Sin embargo, los estudios que han comparado las estrategias de control de la frecuencia frente a las de control del ritmo en la fibrilación auricular no han podido demostrar beneficios del control del ritmo y sí tasas más altas de hospitalización y reacciones adversas.[201] Por desgracia, en esos estudios se han incluido pocos pacientes con IC. Aunque estamos a la espera de los datos procedentes de los estudios clínicos en curso, se utilizan β-bloqueantes, antagonistas del calcio o digoxina solos o en combinación para controlar la respuesta ventricular. Si el control de la frecuencia no es eficaz, hay otras opciones como cardioversión química o eléctrica, ablación con catéter de la fibrilación auricular (es decir, aislamiento de la vena pulmonar) o ablación de la unión auriculoventricular con implantación de un marcapasos.[202] Todos los pacientes con fibrilación auricular persistente o paroxística deberán ser anticoagulados con warfarina, salvo si está contraindicada. En cuanto a los pacientes con fibrilación auricular no valvular, actualmente se dispone de dabigatrán, un nuevo inhibidor oral directo de la trombina, que se administra dos veces al día y no requiere monitorización de la anticoagulación.[203]

En general, los fármacos inótropos positivos no deben usarse en pacientes con IC y fracción de eyección conservada, ya que estos fármacos pueden afectar negativamente al balance energético del miocardio, inducen isquemia y promueven taquiarritmias. En el estudio DIG complementario la administración de digoxina a pacientes con IC y fracción de eyección mayor del 45% tendió a reducir el criterio de valoración combinado de muerte u hospitalización por empeoramiento de la IC (razón de riesgo [RR]: 0,82; IC al 95%: 0,63 a 1,07), pero no afectó a la mortalidad por cualquier causa.[133]

TABLA 12-14 Recomendaciones de la Heart Failure Society of America para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en caso de cardiopatía isquémica

RECOMENDACIÓN	FUERZA DE LA EVIDENCIA
Tratamiento antiagregante para reducir los episodios vasculares en pacientes con IC y EAC	A (para el ácido acetilsalicílico) B (para clopidogrel)
Inhibidores de la ECA en todos los pacientes con FEVI reducida o conservada después de un IM	A
β-bloqueantes para el tratamiento de todos los pacientes con FEVI reducida o post-IM	B
Inicio temprano (<48 h) de un inhibidor de la ECA y un β-bloqueante en pacientes post-IM hemodinámicamente estable con FEVI reducida o IC	A
Se valorará emplear nitratos en pacientes con IC cuando se necesite medicación adicional para aliviar la angina	B
Los antagonistas del calcio pueden valorarse en pacientes con IC que tienen angina a pesar de utilizar β-bloqueantes y nitratos. En los pacientes con FEVI reducida se prefiere usar amlodipino y felodipino; se debe evitar diltiacem y verapamilo	C
Revascularización coronaria para pacientes con IC y anatomía coronaria idónea para aliviar la angina resistente o el SCA	B
Se valorará la revascularización coronaria en pacientes con IC y anatomía coronaria idónea con viabilidad miocárdica en áreas de cardiopatía isquémica obstructiva importante o isquemia inducible	C

EAC, enfermedad arterial coronaria; *ECA,* enzima conversora de angiotensina; *FEVI,* fracción de eyección ventricular izquierda; *IC,* insuficiencia cardíaca; *IM,* infarto de miocardio; *SCA,* síndrome coronario agudo;

Modificado de Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al; Heart Failure Society of America. Executive Summary. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2010;16:475-539.

PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La cardiopatía isquémica puede complicar el tratamiento de la IC de varias formas. Los síntomas de la angina de pecho y la isquemia miocárdica son difíciles de distinguir a menudo de la disnea de esfuerzo y del cansancio asociado a la IC. Sin embargo, es frecuente que los pacientes que tienen isquemia miocárdica requieran un tratamiento adicional para la isquemia y mejorar al máximo su situación clínica (tabla 12-14). Por lo tanto, además del tratamiento de referencia con inhibidores del sistema renina-angiotensina, β-bloqueantes y diuréticos, esos pacientes pueden mejorar aún más si se añaden nitratos. Como ya hemos comentado, puede usarse un antagonista del calcio dihidropiridina de acción prolongada como amlodipino como fármaco de segunda o tercera línea para tratar la angina. La ranolacina, un inhibidor de la corriente lenta inactivante de sodio (I_{Na}), también ha sido aprobado para el tratamiento de la angina crónica.[204] Aunque no se han estudiado la seguridad y la eficacia de ranolacina en la IC, existen motivos teóricos para creer que la inhibición tardía de la I_{Na} podría mejorar la eficiencia del miocardio y provocar beneficios funcionales,[205] aunque este efecto no se ha demostrado. Además de la inhibición de la I_{Na}, la ranolacina inhibe la corriente rectificadora rápida de entrada (I_{Kr}), con lo que prolonga el potencial de acción ventricular. Pero aunque la ranolacina prolonga el intervalo QT de forma dependiente de la dosis, no se ha observado que aumente el riesgo de proarritmia o muerte súbita en estudios del síndrome coronario agudo. En el estudio Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction (MERLIN-TIMI) 36 la administración de ranolacina consiguió *disminuir* realmente la incidencia de taquicardia ventricular y supraventricular.[206]

Otro fármaco oral que ha demostrado beneficio clínico en pacientes con angina resistente es el alopurinol, un inhibidor de la xantinooxidasa que reduce el estrés oxidativo sistémico y vascular en modelos de

animales de enfermedades cardiovasculares.[207] En un estudio de demostración de la eficacia, Noman et al.[208] incluyeron a 65 pacientes con enfermedad arterial coronaria y angina crónica en un estudio aleatorizado, cruzado, doble ciego y controlado con placebo con alopurinol en dosis altas (600 mg al día) durante 6 semanas. En comparación con placebo, el alopurinol aumentó el tiempo total de ejercicio y el tiempo hasta el dolor torácico y descenso del segmento ST. Otros datos obtenidos en estudios de farmacología por estos investigadores han demostrado que el alopurinol en dosis altas mejora la vasodilatación dependiente del endotelio y suprime el estrés oxidativo vascular en pacientes con angina.[209] Como el estrés oxidativo está implicado en la fisiopatología de la remodelación ventricular, hay motivos para creer que la inhibición de la xantinooxidasa puede tener beneficios clínicos en la IC crónica. Esta hipótesis se está estudiando actualmente en el estudio Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) patrocinado por los NIH.

Otros pacientes con cardiopatía isquémica pueden tener descompensaciones periódicas, desencadenadas por episodios de isquemia miocárdica. Además del tratamiento farmacológico antiisquémico, esos pacientes pueden beneficiarse de la revascularización coronaria con un IDAC o una intervención coronaria percutánea (ICP). Una consideración terapéutica importante en esos pacientes es la presencia del miocardio hibernante.[210] Muchos pacientes lograrán una mejoría muy importante de la función del VI después de la cirugía de derivación y hace tiempo que se cree que la evaluación de la viabilidad del miocardio es una herramienta importante para predecir qué pacientes tendrán una respuesta favorable.[211] No obstante, los datos recientes procedentes del estudio Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) indican un beneficio escaso de la revascularización quirúrgica añadida al tratamiento médico de pacientes con enfermedad arterial coronaria y fracción de eyección reducida.[117] Además, la presencia de viabilidad miocárdica en el estudio STICH no identificó a los pacientes que obtenían un claro beneficio en la supervivencia por la cirugía de derivación en comparación con el tratamiento médico solo.[212] En el capítulo 31 de *Braunwald. Tratado de cardiología* y en otras revisiones recientes se puede leer un comentario más amplio sobre el tratamiento quirúrgico de la cardiopatía isquémica.[213,214]

En los pacientes con isquemia no susceptible de revascularización directa a contrapulsación externa (EECP) puede reducir la angina y mejorar la calidad de vida. A corto plazo, el dispositivo reduce las condiciones de carga en sístole e incrementa el flujo sanguíneo coronario en diástole. No obstante, aún desconocemos los mecanismos responsables de la respuesta terapéutica y su efecto en la morbilidad y mortalidad a largo plazo.[215] Según los datos favorables obtenidos en la cardiopatía isquémica, Feldman et al.[216] aleatorizaron a 187 pacientes con IC leve o moderada para recibir EECP y un tratamiento definido en el protocolo o el tratamiento médico solo. Después de 6 meses de tratamiento simple ciego el tiempo de ejercicio había aumentado al menos en 60 s en el 35% de los pacientes del grupo EECP (frente al 25% en los controles; $P = 0{,}016$). La EECP también mejoró la clase de la NYHA y la calidad de vida, pero no afectó al consumo máximo de oxígeno. Es necesario continuar investigando para definir el impacto de la EECP en el tratamiento de la IC y los mecanismos por los que se obtienen efectos beneficiosos. La revascularización transmiocárdica con láser (RTML) también se ha utilizado para tratar la angina resistente en pacientes con enfermedad arterial coronaria que no son candidatos a la revascularización percutánea o quirúrgica.[217] Sin embargo, se ha postulado la presencia de un efecto placebo importante y en el único estudio enmascarado no se demostraron beneficios en comparación con el tratamiento médico.[218] Tampoco conocemos aún la seguridad y la eficacia de la RTML en pacientes con IC isquémica. En algunos casos seleccionados con miocardiopatía isquémica terminal puede ser preferible el trasplante cardíaco o la implantación de un dispositivo de asistencia VI (v. capítulo 15).

PACIENTES CON ENFERMEDAD VALVULAR

Los pacientes que presentan una enfermedad valvular regurgitante importante representan otro subgrupo de pacientes difíciles de tratar. Muchos casos de VI dilatado tendrán insuficiencia mitral funcional como consecuencia de la dilatación de su anillo. Otros pacientes presentan una patología simultánea en el aparato mitral debido a sus antecedentes de cardiopatía reumática, degeneración mixomatosa o cardiopatía isquémica y disfunción de músculos papilares. Es frecuente que la administración de vasodilatadores y diuréticos reduzca el volumen regurgitante hasta un nivel adecuado e induce una mejoría hemodinámica y sintomática que puede ser de larga duración.[219] Cuando las anomalías de la válvula mitral o del aparato subvalvular contribuyen a los síntomas y a la disfunción del VI se puede obtener un beneficio terapéutico importante mediante la reparación o la sustitución valvular, aunque no hay ningún método fiable que permita distinguir correctamente los pacientes que se beneficiarán de la cirugía de la válvula mitral de los que presentarán posteriormente un deterioro progresivo de la función ventricular.

La valvuloplastia mitral también se ha realizado de forma segura en pacientes con miocardiopatía dilatada e insuficiencia mitral grave como consecuencia de la dilatación del anillo valvular. Aunque los primeros resultados de la cirugía fueron alentadores,[220] siguen sin demostrarse los beneficios a largo plazo de la reparación de la válvula mitral en comparación con el tratamiento médico en este subgrupo de pacientes.[118] Por otra parte, se están desarrollando dispositivos novedosos para la reparación percutánea de la insuficiencia mitral primaria[221] y secundaria.[222] El tratamiento de la estenosis aórtica en pacientes con IC o una fracción de eyección baja queda fuera del ámbito de este capítulo (Braunwald, v. capítulos 45 a 47 y capítulo 66).

PACIENTES CON DIABETES

En la población con IC se plantean varios problemas relacionados con el tratamiento farmacológico de la diabetes, que se presenta en el 25 al 35% de los pacientes. Los hipoglucemiantes orales tiazolidinedionas (TZD) han alcanzado una gran popularidad en el tratamiento de la resistencia a la insulina, ya que ofrecen varias ventajas complementarias en el metabolismo lipídico, la función del endotelio vascular y las citocinas inflamatorias.[223] No obstante, su uso se ha asociado a un incremento de la retención de líquido y reagudización de los síntomas de IC. En general, las TZD aumentan el volumen circulante intravascular en un 6-7% y el peso en 2 a 4 kg. En un estudio de pacientes diabéticos con IC, el inicio de la administración de estos fármacos se asoció a un incremento del 17% de la retención de líquido, definido como el aumento de peso involuntario de 4,5 kg,[224] con factores de riesgo como edad avanzada, hipertensión y cardiopatía isquémica. La retención de líquidos inducida por TZD está relacionada con la dosis y se exacerbó con la administración simultánea de insulina. Predomina el edema periférico en lugar del edema central y habitualmente se resuelve al retirar el fármaco. Estos fármacos están contraindicados en pacientes con IC de clase funcional III o IV de la NYHA ya establecida y no se recomiendan en pacientes con IC leve.[225] Más aún, la utilización de rosiglitazona está restringida a pacientes con diabetes que no se controlan con otros medicamentos, ya que existen dudas sobre su seguridad cardiovascular, en particular por el aumento del riesgo de IM.[226]

La metformina es otro sensibilizante oral a la insulina muy popular. Sin embargo, según su prospecto actual está contraindicada en pacientes con IC, en particular con IC inestable o aguda que requiera tratamiento farmacológico debido al riesgo de acidosis láctica. Aunque la incidencia global de acidosis láctica potencialmente mortal es baja, la FDA introdujo un recuadro negro de advertencia en respuesta a los informes poscomercialización de aumento del riesgo en pacientes con hipoperfusión crónica e hipoxia y en los muy ancianos.[227] A pesar de esas alertas precautorias, la revisión de los patrones de prescripción en los beneficiarios del Medicare hospitalizados con IC describieron que casi una cuarta parte de los pacientes era dada de alta con una TZD o con metformina.[228] Necesitamos más datos para examinar la relación riesgo/beneficio de metformina en pacientes con IC leve o moderada o disfunción asintomática del VI.

SEXO, RAZA Y CONSIDERACIONES ÉTNICAS

Con algunas excepciones, las mujeres, los afroamericanos y otras minorías raciales han estado infrarrepresentadas en los ECA de tratamientos nuevos para la IC, a pesar de lo cual la mayoría de los análisis de subgrupos y metaanálisis han demostrado beneficios constantes del tratamiento de referencia en una amplia variedad de poblaciones de pacientes.[64] Los inhibidores de la ECA, los ARA, los β-bloqueantes y los antagonistas de la aldosterona son igual de eficaces en pacientes de ambos sexos con disfunción sintomática del VI, mientras que los datos sobre la digoxina han sido contradictorios. En un análisis *post hoc*

de subgrupos del estudio DIG, Rathore et al.[229] encontraron que las mujeres aleatorizadas para recibir digoxina tenían tasas de mortalidad mayores en comparación con las que recibieron placebo (33 frente a 29%), un efecto que no se observó en los varones. Sin embargo, en análisis posteriores se apuntó a que esta interacción sexo/tratamiento podría haber sido el resultado de las concentraciones séricas más altas de digoxina en las mujeres.[138] En las mujeres con IC cabe resaltar otras recomendaciones terapéuticas específicas, como evitar inhibidores de la ECA, ARA y warfarina durante el embarazo y ser cautos al utilizar quimioterapia cardiotóxica (p. ej., trastuzumab) para el tratamiento del cáncer de mama. En cuanto a los hombres con IC estable y disfunción eréctil, el uso intermitente de los inhibidores de la PDE tipo 5 (sildenafilo o vardenafilo) es seguro y eficaz.[230]

Comparado con los pacientes de raza blanca, los afroamericanos parecen desarrollar la IC a edades más tempranas y con una progresión de los síntomas más rápida.[231] El mejor conocimiento de esas diferencias al definir la epidemiología de la IC ha permitido a los especialistas en IC definir el tratamiento más eficaz para la población afroamericana. Aunque el análisis retrospectivo hace pensar que los inhibidores de la ECA son menos eficaces en los afroamericanos con hipertensión o IC, en un metaanálisis se demostró que la reducción de la mortalidad era parecida en pacientes de raza negra o no negra con IC.[64] Los datos de ECA de β-bloqueantes no son tan claros, pero el carvedilol posee una eficacia igual en pacientes de raza negra o no negra,[80] mientras que el bucindolol tendió a aumentar la morbilidad y la mortalidad en afroamericanos,[92] posiblemente debido al polimorfismo del receptor adrenérgico.[94] Tras excluir los resultados del estudio BEST, Shekelle et al.[64] analizaron los datos estratificados por razas del tratamiento con β-bloqueantes en los estudios COPERNICUS, MERIT-HF y carvedilol en EE. UU. y determinaron que el RR en el efecto de la mortalidad en los pacientes de raza negra fue de 0,67 (IC al 95%: 0,38 a 1,16). Como ya hemos comentado, la combinación de hidralacina y dinitrato de isosorbida reduce la morbilidad y la mortalidad en pacientes que se identificaron a sí mismos como afroamericanos con disfunción sistólica VI sintomática y actualmente forma parte del tratamiento de referencia además de los inhibidores de la ECA y los β-bloqueantes.[121]

Al igual que a los afroamericanos, tampoco se ha prestado mucha atención a los hispanos y otras minorías étnicas en los estudios sobre IC. En ausencia de datos que demuestren la falta de eficacia o el exceso de efectos secundarios se deben prescribir inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, β-bloqueantes y otros fármacos utilizados para tratar la IC, siguiendo las indicaciones expuestas en este capítulo y las recogidas en las directrices nacionales.[3,4]

PACIENTES CON MIOCARDITIS

Las causas subyacentes, fisiopatología, manifestaciones clínicas y evaluación diagnóstica de la miocarditis se comentan con más detalle en el capítulo 70 de *Braunwald. Tratado de cardiología* y en otras revisiones.[232,233] Resumiendo, la miocarditis es una enfermedad infrecuente cuyo mecanismo fisiopatológico no se conoce con detalle y para la cual no existe un patrón de referencia diagnóstico o un tratamiento demostrado. Se cree que la miocarditis primaria es consecuencia de efectos inmunitarios víricos y posvíricos en el corazón,[234] y la mayoría de los tratamientos ha tenido como objetivo modular la respuesta inmunitaria. La inflamación del miocardio como respuesta a un microorganismo o un proceso patológico desconocidos (como *Aspergillus* o tuberculosis) en los pacientes con miocarditis secundaria se resuelve al tratar la causa.

La mayoría de los pacientes con miocarditis tiene antecedente de una enfermedad vírica aguda, si bien hay cierto retraso entre los primeros síntomas víricos y el inicio de los síntomas de la enfermedad del músculo cardíaco. Este retraso parece depender de la etiología vírica y de la respuesta del huésped y es mínimo en los adultos con miocarditis fulminante, que se presentan con la IC más grave.[235] En pocas ocasiones se presentan con un fenómeno embólico, incluidos el IM, el accidente cerebrovascular o la muerte súbita. Aunque los títulos víricos en el momento agudo y durante la convalecencia pueden tener algún valor para determinar la causa más probable de la miocarditis, estas pruebas solo indican una asociación y no permiten establecer el diagnóstico. Más aún, los estudios de imagen nuclear no invasivos con galio o anticuerpos antimiosina poseen una tasa de falsos negativos relativamente alta y son demasiado inespecíficos para poder ser diagnósticos.[236] El diagnóstico de la miocarditis puede establecerse mediante biopsia endomiocárdica y se necesitan datos sobre el daño de los miocitos asociado al infiltrado celular inflamatorio que no es el habitual de este tipo de daños como consecuencia de la cardiopatía isquémica. Debido a un error de muestreo, la tasa de falsos negativos de la biopsia endomiocárdica para el diagnóstico de la miocarditis puede ser de hasta el 30% cuando se obtienen hasta cinco muestras.[237]

Actualmente, no hay fármacos antivíricos disponibles para el uso clínico para el tratamiento de los enterovirus que causan la mayoría de miocarditis primaria: coxsackie B y A, echovirus y adenovirus. Además, la vacunación para prevenir la miocarditis es imposible debido al gran número de posibles microorganismos causantes. Como la mayoría de los casos de miocarditis parecen deberse a mecanismos inmunitarios, los fármacos inmunodepresores han recibido la máxima atención en la búsqueda de un tratamiento eficaz. Sin embargo los resultados de los estudios controlados han sido desalentadores en general.[238,239]

La tasa y el grado de mejoría del rendimiento ventricular que se ha observado en estudios no controlados de tratamientos inmunodepresores han planteado la posibilidad de que muchos pacientes con miocarditis se recuperen espontáneamente. El *Myocarditis Treatment Trial* fue un estudio prospectivo y aleatorizado patrocinado por los NIH en el que se intentaba determinar el efecto del tratamiento inmunodepresor en la función del VI en pacientes con miocarditis.[238] Para ello, más de 2.200 pacientes con IC de menos de 2 años de duración y una fracción de eyección menor del 45% se sometieron a una biopsia endomiocárdica. Doscientos pacientes (~10%) tenían una miocarditis demostrada en la biopsia y de ellos 111 fueron aleatorizados para recibir tratamiento convencional solo o combinado con prednisona y ciclosporina o azatioprina. Después de 28 semanas de tratamiento, la media de la FEVI aumentó desde el 25 al 34% en el grupo en su conjunto pero sin diferencias significativas entre grupos. Además, tampoco se detectaron diferencias significativas en la supervivencia, y las tasas de mortalidad globales a 1 y 4 años fueron del 20 y el 56%, respectivamente. Otro tratamiento inmunomodulador que se ha propuesto para el tratamiento de la miocarditis basado en estudios clínicos preclínicos y no controlados es la administración de inmunoglobulinas i.v. (IVIG).[240] No obstante, en un ECA de IVIG (2 g/kg) en 62 pacientes con IC de nueva aparición y una fracción de eyección del 40% o menor no se pudo demostrar un beneficio respecto a placebo. La media de la fracción de eyección aumentó de manera espectacular en el grupo en su conjunto, desde el 25 al 42%, y el pronóstico fue excelente, con una tasa de supervivencia sin episodios a 2 años del 88%.[239]

Frustaci et al.[241] revisaron los resultados en pacientes con miocarditis aguda que recibieron tratamiento con prednisona y azatioprina después de no responder al tratamiento médico convencional. De 41 pacientes, 21 (51%) respondieron favorablemente al tratamiento inmunodepresor con mejoría de la fracción de eyección (26 al 47% al año; $P < 0{,}001$) y curación de la miocarditis en la biopsia de seguimiento. Los pacientes que no respondieron no mostraron variaciones en la función cardíaca y en la degeneración de los miocitos. Mediante el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa se detectaron genomas víricos en las muestras de biopsia de 17 casos que no respondieron (85%) en comparación con 3 que sí lo hicieron (14%; $P < 0{,}001$). Se encontraron autoanticuerpos cardíacos en 19 casos que respondieron (90%) y en ninguno de los que no respondieron ($P < 0{,}001$). Según estos datos, Frustaci et al. asignaron aleatorizadamente 85 pacientes con miocarditis con genoma vírico negativo e IC de al menos 6 meses de duración que no respondían al tratamiento médico convencional para recibir prednisona y azatioprina o placebo. Después de 6 meses de tratamiento doble ciego, los pacientes del grupo de inmunodepresión mostraron la reversión de la remodelación del VI con aumento de la fracción de eyección (27 al 47%; $P < 0{,}001$) y descenso de los volúmenes, mientras que la función del VI empeoró en los tratados con placebo (28 al 21%; $P < 0{,}001$).[242] El tratamiento inmunodepresor también logró la mejoría de la clase de la NYHA y la desaparición de la inflamación del miocardio, sustituida por fibrosis.

Ante la ausencia evidente de un tratamiento demostrado, muchos centros de referencia se han vuelto menos agresivos a la hora de realizar la biopsia endomiocárdica para diagnosticar la miocarditis. Además, los datos existentes no muestran diferencias en la supervivencia entre los pacientes con miocarditis y los que tienen miocardiopatía dilatada idiopática.[243] No obstante, en el subgrupo de pacientes que solicitan asistencia médica con compromiso hemodinámico grave,

la biopsia endomiocárdica obtenida para confirmar el diagnóstico de miocarditis fulminante frente a una miocarditis de células gigantes o por hipersensibilidad puede tener importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas. Los adultos con miocarditis linfocítica fulminante responden mal al tratamiento inmunodepresor pero pueden beneficiarse del soporte hemodinámico intensivo, incluido el soporte circulatorio mecánico como puente hasta la recuperación.[244] También se han usado con éxito la asistencia ventricular percutánea y la oxigenación con membrana extracorpórea como soporte temporal en pacientes con insuficiencia cardiorrespiratoria combinada.[245,246] Por el contrario, los pacientes con miocarditis de células gigantes tienen un mal pronóstico y deberían evaluarse urgentemente la asistencia mecánica y el trasplante cardíaco.[247] Aunque los datos no controlados indican la importancia del tratamiento inmunodepresor con ciclosporina y esteroides para la miocarditis de células gigantes, se han descrito la recurrencia postrasplante y la muerte.[248] Se espera que las estrategias diagnósticas y terapéuticas para la miocarditis mejoren al conocer mejor los mecanismos de la enfermedad.[249]

Direcciones futuras en el tratamiento farmacológico

Tratamiento farmacológico

Las direcciones futuras para el tratamiento farmacológico de la IC se refieren a vasodilatadores nuevos, inhibición del nódulo sinusal, modulación del esfuerzo oxidativo miocárdico y vascular y tratamiento de las enfermedades asociadas, como anemia e hipertensión pulmonar (v. tabla 12-10). Las concentraciones plasmáticas de arginina vasopresina están elevadas en pacientes con IC, lo que puede contribuir a la hiponatremia y a la progresión de la enfermedad al estimularse los receptores V_{1a} y V_2 y provocan vasoconstricción y retención de agua libre, respectivamente.[250] La administración a corto plazo de antagonistas de receptores de vasopresina en pacientes con IC aguda descompensada mejora los síntomas y la hemodinámica, aumenta la diuresis y corrige la hiponatremia sin afectar negativamente a la función renal.[251-253] No obstante, el bloqueo a largo plazo del receptor de vasopresina no afectó a la mortalidad a largo plazo o a las hospitalizaciones recurrentes en pacientes con IC.[254] Al igual que la vasopresina, la renina contribuye a regular la inadaptación del volumen y la vasoconstricción sistémica en pacientes con IC mediante el aumento de la angiotensina II. La renina se libera desde las células yuxtaglomerulares en los riñones en respuesta a la hipoperfusión renal, al descenso del aporte de sodio y a la activación simpática.[35] Aunque los β-bloqueantes inhiben la liberación de renina desde el riñón, los pacientes con IC con dosis objetivo de bloqueo β tienen concentraciones circulantes de renina elevadas. El aliskirén es un inhibidor directo de la renina que reduce la actividad de renina plasmática y las concentraciones de angiotensina y está aprobado para el tratamiento de la hipertensión arterial.[255] En un estudio piloto, su administración redujo significativamente las concentraciones en plasma del péptido natriurético en orina de aldosterona cuando se añadió a inhibidores de la ECA en pacientes con IC sintomática y fracción de eyección reducida.[256] En el estudio Aliskiren Trial to Mediate Outcome Prevention in Heart Failure (ATMOSPHERE) se está evaluando la eficacia y la seguridad de aliskirén solo y en combinación con enalapril en comparación con enalapril solo en más de 7.000 pacientes con IC de clase funcional II a IV de la NYHA. No obstante, recientemente se han planteado dudas sobre los riesgos de la hipotensión, la disfunción renal y la hiperpotasemia con la administración simultánea de aliskirén y un inhibidor de la ECA en pacientes con enfermedades cardiovasculares. El comité de vigilancia de los datos interrumpió prematuramente el estudio Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Disease Endpoints (ALTITUDE) debido a dudas sobre la inutilidad y la seguridad, que incluían los riesgos cardiorrenales y el exceso de accidente cerebrovascular.[256a] Sigue siendo motivo de controversia saber si los resultados preliminares del estudio ALTITUDE hubieran alterado el desarrollo del estudio ATMOSPHERE, dadas las diferencias en las poblaciones de pacientes y el diseño del estudio.

Otro abordaje neurohormonal novedoso para el tratamiento de pacientes con IC crónica consiste en potenciar el sistema del péptido natriurético (PN). Aunque los péptidos natriuréticos sintéticos como nesiritida (v. capítulo 14) provocan diuresis y natriuresis de poca importancia, mejoran la hemodinámica e inhiben la activación neurohormonal de forma aguda, su uso puede estar limitado por la hipotensión y pueden tener efectos no demostrados a largo plazo en la remodelación ventricular y la progresión de la enfermedad. La cenderitida es un nuevo PN quimérico formado por PN humano tipo C y el extremo C terminal del PN de *Dendroaspis.* La cenderitida activa los receptores A y B de guanilil ciclasa (GC), pero al tener mayor actividad en el receptor GC-B provoca menos hipotensión que la nesiritida. Los datos preliminares obtenidos en la IC humana hacen pensar que cenderitida activa el monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), alivia la carga cardíaca y conserva la función renal en una dosis que no provoca hipotensión.[257] Actualmente, están en curso estudios de fase II para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de cenderitida en la IC.

La ivabradina es un inhibidor selectivo del nódulo sinusal que reduce la frecuencia cardíaca y puede ser útil en pacientes con IC con bloqueo β incompleto. En un RCT de gran tamaño de pacientes con enfermedad arterial coronaria y fracción de eyección reducida, la administración de ivabradina redujo la frecuencia cardíaca en 6 lpm a los 12 meses (corregido según el efecto del placebo).[258] Aunque la ivabradina no afectó al criterio de valoración principal compuesto de muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por IAM o IC en la cohorte global, pareció tener efectos beneficiosos en los criterios de valoración secundarios en pacientes con una frecuencia cardíaca de 70 lpm o mayor. En el estudio Systolic Heart Failure Treatment with the I_f Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT) se asignó aleatorizadamente a 6.558 pacientes con IC sintomática y una fracción de eyección del 35% o menor que se encontraban en ritmo sinusal con una frecuencia cardíaca de 70 lpm o mayor, para recibir ivabradina (dosis objetivo de 7,5 mg dos veces al día) o placebo.[259] Después de una mediana de seguimiento de 23 meses, 793 pacientes (24%) del grupo de ivabradina y 937 (29%) del grupo placebo alcanzaron un criterio de valoración principal de muerte cardiovascular u hospitalización por IC (HR: 0,82; IC al 95%: 0,75 a 0,9; $P < 0{,}0001$) y la bradicardia sintomática (5 frente a 1%) y los efectos secundarios visuales (3 frente a 1%) fueron más frecuentes en el grupo de ivabradina. Otros datos del estudio SHIFT demostraron una relación entre la reducción de la frecuencia cardíaca y la mejoría de calidad de vida con ivabradina.[260] A pesar de esos datos alentadores, solo el 23% de los pacientes del SHIFT estaba recibiendo una dosis objetivo del β-bloqueante y menos de la mitad recibía el 50% o más de la dosis objetivo del β-bloqueante.[261] Además, los pacientes que reciben el 50% o más de la dosis objetivo del β-bloqueante en el momento inicial no recibieron beneficios significativos de ivabradina en el criterio de valoración principal. En un estudio de observación de cohortes de 2.211 pacientes con IC se encontró que la «idoneidad» para la ivabradina (es decir, fracción de eyección del 35% o menor, ritmo sinusal y frecuencia cardíaca en reposo de 70 lpm o mayor) era menor del 10% de los pacientes a los 12 meses.[262]

Por último, la inhibición del estrés oxidativo miocárdico y vascular está emergiendo como un abordaje terapéutico nuevo para las enfermedades cardiovasculares.[207] El alopurinol es un inhibidor de la xantinooxidasa que mejora la función del endotelio vascular y la eficiencia del miocardio cuando se administra en dosis altas de pacientes con IC. Aunque el tratamiento con oxipurinol, el metabolito activo de alopurinol, no tuvo un beneficio clínico activo en pacientes con IC no seleccionados con fracción de eyección reducida, el subgrupo de pacientes con hiperuricemia pareció mejorar.[263] En el estudio EXACT-HF se está probando la hipótesis de que el tratamiento con alopurinol (dosis objetivo de 600 mg al día) durante 24 semanas en pacientes con IC sintomática producida por la disfunción sistólica del VI y concentraciones séricas elevadas de ácido úrico (≥9,5 mg/dl) mejore los resultados clínicos en comparación con placebo.[264]

Enfermedades asociadas

En la investigación actual sobre la IC, el reconocimiento y tratamiento de las enfermedades asociadas también son un objetivo principal. La anemia es frecuente en la IC y puede deberse al aumento del volumen plasmático o al descenso de la masa eritrocítica.[265] Los factores contribuyentes son la malnutrición con carencia de hierro, depresión de la médula ósea por la activación de citocinas proinflamatorias y nefropatía crónica. La anemia puede contribuir a la remodelación ventricular y a la progresión de la enfermedad al estimular la activación neurohormonal y de citocinas, favoreciendo la hipertrofia VI y exacerbando la isquemia. En los estudios a corto plazo de los fármacos que estimulan

la eritropoyesis (FEE) en la IC se ha demostrado que la corrección de la anemia mejora la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida.[266] Actualmente, en el estudio Reduction of Events with Darbepoietin Alfa in Heart Failure (RED-HF) se está analizando el efecto de un FEE de acción prolongada en la morbilidad y la mortalidad en aproximadamente 2.600 pacientes con IC de clase funcional II a IV de la NYHA, una fracción de eyección del 40% o menor y anemia definida como una hemoglobina de entre 9 y 12 g/dl.[267]

Al igual que la anemia, la hipertensión pulmonar secundaria es frecuente en pacientes con IC avanzada y se asocia a intolerancia al ejercicio y resultados adversos.[268] Las alteraciones del tono vascular pulmonar y la remodelación estructural se deben, en parte, a la disfunción del endotelio vascular pulmonar que, a su vez, da lugar a la alteración de la disponibilidad del óxido nítrico y a la disminución de las concentraciones de GMPc.[269] Los inhibidores de la PDE-5, como el sildenafilo, causan vasodilatación pulmonar al aumentar y mantener la concentración de GMPc. La administración de sildenafilo a corto plazo en los pacientes con hipertensión pulmonar disminuye la resistencia vascular pulmonar y aumenta la del índice cardíaco,[270] mientras que la administración oral a más largo plazo mejora la capacidad de ejercicio y la clase funcional.[271] Lewis et al.[272] evaluaron la hemodinámica en reposo y con ejercicio antes y después de la administración a corto plazo de 50 mg de sildenafilo oral en pacientes con IC moderada. El fármaco mejoró el consumo máximo de oxígeno y la eficiencia ventiladora y actuó como vasodilatador pulmonar selectivo. En un estudio de seguimiento, los investigadores demostraron la mejoría de la capacidad de ejercicio y de la calidad de vida después de 12 semanas de inhibición de la PDE-5,[273] y otros autores han demostrado que la mejoría mantenida de la ventilación durante el ejercicio y de la eficiencia aerobia en la IC están relacionadas con la mejoría de la vasodilatación mediada por el flujo.[274] Los efectos de sildenafilo a largo plazo en pacientes con IC y fracción de eyección conservada son motivo de estudio actualmente,[275] si bien la administración intermitente de los inhibidores de la PDE-5 parece ser segura en pacientes con IC con disfunción eréctil.[230] La utilización de inhibidores de la PDE-5 está contraindicada en pacientes que reciben nitratos orgánicos para el tratamiento de la cardiopatía isquémica o la IC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18.
2. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209.
3. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2010;16:e1.
4. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:e391.
5. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet* 2005;365:1877.
6. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, et al. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:98.
7. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:577.
8. Cody RJ, Covit AB, Schaer GL, et al. Sodium and water balance in chronic congestive heart failure. *J Clin Invest* 1986;77:1441.
9. Volpe M, Tritto C, DeLuca N, et al. Abnormalities of sodium handling and of cardiovascular adaptations during high salt diet in patients with mild heart failure. *Circulation* 1993;88:1620.
10. Swift PA, Markandu ND, Sagnella GA, et al. Modest salt reduction reduces blood pressure and urine protein excretion in black hypertensives: a randomized control trial. *Hypertension* 2005;46:308.
11. Colin RE, Castillo ML, Orea TA, et al. Effects of a nutritional intervention on body composition, clinical status, and quality of life in patients with heart failure. *Nutrition* 2004;20:890.
12. Neily JB, Toto KH, Gardner EB, et al. Potential contributing factors to noncompliance with dietary sodium restriction in patients with heart failure. *Am Heart J* 2002;143:29.
13. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998;339:387.
14. Weber KT. Furosemide in the long-term management of heart failure: the good, the bad, and the uncertain. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1308.
15. McAdams Demarco MA, Maynard JW, Baer AN, et al. Diuretic use, increased serum urate levels and risk of incident gout in a population-based study of adults with hypertension: The Atherosclerosis Risk in the Communities cohort study. *Arthritis Rheum* 2012;44:121.
16. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, et al. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med* 1985;103:1.
17. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, et al. Effects of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive heart failure (follow-up of the CONSENSUS trial). CONSENSUS Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1990;66:40D.
18. Testani JM, Cappola TP, Brensinger CM, et al. Interaction between loop diuretic-associated mortality and blood urea nitrogen concentration in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:375.
19. Ellison DH. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 1991;114:886.
20. Ellison DH, Velazquez H, Wright FS. Adaptation of the distal convoluted tubule of the rat. Structural and functional effects of dietary salt intake and chronic diuretic infusion. *J Clin Invest* 1989;83:113.
21. Sanders GP, Mendes LA, Colucci WS, et al. Noninvasive methods for detecting elevated left-sided cardiac filling pressure. *J Card Fail* 2000;6:157.
22. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:658.
23. Yu CM, Wang L, Chau E, et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation* 2005;112:841.
24. Sharma GV, Woods PA, Lindsey N, et al. Noninvasive monitoring of left ventricular end-diastolic pressure reduces rehospitalization rates in patients hospitalized for heart failure: a randomized controlled trial. *J Card Fail* 2011;17:718.
25. Androne AS, Hryniewicz K, Hudaihed A, et al. Relation of unrecognized hypervolemia in chronic heart failure to clinical status, hemodynamics, and patient outcomes. *Am J Cardiol* 2004;93:1254.
26. Damman K, Ng Kam Chuen MJ, MacFadyen RJ, et al. Volume status and diuretic therapy in systolic heart failure and the detection of early abnormalities in renal and tubular function. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2233.
27. Galve E, Mallol A, Catalan R, et al. Clinical and neurohumoral consequences of diuretic withdrawal in patients with chronic, stabilized heart failure and systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2005;7:892.
28. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1527.
29. Shah RV, Givertz MM. Managing acute renal failure in patients with acute decompensated heart failure: the cardiorenal syndrome. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6:176.
30. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527.
31. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. October 7, 2003. *Circulation* 2003;108:2941.
32. Murphy N, Mockler M, Ryder M, et al. Decompensation of chronic heart failure associated with pregabalin in patients with neuropathic pain. *J Card Fail* 2007;13:227.
33. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003;361:1077.
34. Cohn JN, Franciosa JA. Vasodilator therapy of cardiac failure: (first of two parts). *N Engl J Med* 1977;297:27.
35. Givertz MM. Manipulation of the renin-angiotensin system. *Circulation* 2001;104:e14.
36. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000;355:637.
37. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429.
38. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547.
39. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303.
40. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293.
41. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685.
42. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 2000;100:2312.
43. Crozier I, Ikram H, Awan N, et al. Losartan in heart failure. Hemodynamic effects and tolerability. Losartan Hemodynamic Study Group. *Circulation* 1995;91:691.
44. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747.
45. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582.
46. Hamroff G, Katz SD, Mancini D, et al. Addition of angiotensin II receptor blockade to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition improves exercise capacity in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 1999;99:990.
47. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667.
48. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767.
49. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772.
50. Pfeffer MA. ACE inhibitors in acute myocardial infarction: patient selection and timing. *Circulation* 1998;97:2192.
51. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145.
52. Fox KM, EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782.
53. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992;327:678.
54. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995;332:80.
55. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893.
56. Bello D, Shah NB, Edep ME, et al. Self-reported differences between cardiologists and heart failure specialists in the management of chronic heart failure. *Am Heart J* 1999;138:100.

57. Philbin EF, Andreaou C, Rocco TA, et al. Patterns of angiotensin-converting enzyme inhibitor use in congestive heart failure in two community hospitals. *Am J Cardiol* 1996;77:832.
58. Cody RJ, Laragh JH. Use of captopril to estimate renin-angiotensin-aldosterone activity in the pathophysiology of chronic heart failure. *Am Heart J* 1982;104:1184.
59. Packer M, Medina N, Yushak M. Relation between serum sodium concentration and the hemodynamic and clinical responses to converting enzyme inhibition with captopril in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:1035.
60. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952.
61. Packer M. Do angiotensin-converting enzyme inhibitors prolong life in patients with heart failure treated in clinical practice? *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1323.
62. Kittleson M, Hurwitz S, Shah MR, et al. Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2029.
63. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450.
64. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1529.
65. Guazzi M, Marenzi G, Alimento M, et al. Improvement of alveolar-capillary membrane diffusing capacity with enalapril in chronic heart failure and counteracting effect of aspirin. *Circulation* 1997;95:1930.
66. Massie BM, Krol WF, Ammon SE, et al. The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Heart Failure trial (WATCH): rationale, design, and baseline patient characteristics. *J Card Fail* 2004;10:101.
67. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 2004;148:157.
68. Al Khadra AS, Salem DN, Rand WM, et al. Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:419.
69. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002;360:1037.
70. van Rijnsoever EW, Kwee-Zuiderwijk WJ, Feenstra J. Angioneurotic edema attributed to the use of losartan. *Arch Intern Med* 1998;158:2063.
71. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial–the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582.
72. Desai AS. Hyperkalemia in patients with heart failure: incidence, prevalence, and management. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6:272.
73. Bristow MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000;101:558.
74. Lopez BL, Christopher TA, Yue TL, et al. Carvedilol, a new beta-adrenoreceptor blocker antihypertensive drug, protects against free-radical-induced endothelial dysfunction. *Pharmacology* 1995;51:165.
75. Mason RP, Kalinowski L, Jacob RF, et al. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. *Circulation* 2005;112:3795.
76. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, et al. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975;37:1022.
77. Heilbrunn SM, Shah P, Bristow MR, et al. Increased β-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1989;79:483.
78. Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. beta-Blocker therapy in heart failure: scientific review. *JAMA* 2002;287:883.
79. Ghali JK, Pina IL, Gottlieb SS, et al. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002;105:1585.
80. Yancy CW, Fowler MB, Colucci WS, et al. Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1358.
81. O'Connor CM, Fiuzat M, Swedberg K, et al. Influence of global region on outcomes in heart failure beta-blocker trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:915.
82. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994;90:1765.
83. CIBIS II Investigators Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9.
84. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation* 1996;94:2793.
85. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996;94:2807.
86. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation* 1996;94:2800.
87. Cohn JN, Fowler MB, Bristow MR, et al. Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. The U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *J Card Fail* 1997;3:173.
88. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349.
89. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001.
90. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295.
91. Ghali JK, Pina IL, Gottlieb SS, et al. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002;105:1585.
92. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659.
93. Liggett SB, Mialet-Perez J, Thaneemit-Chen S, et al. A polymorphism within a conserved beta(1)-adrenergic receptor motif alters cardiac function and beta-blocker response in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:11288.
94. Bristow MR, Murphy GA, Krause-Steinrauf H, et al. An alpha2C-adrenergic receptor polymorphism alters the norepinephrine-lowering effects and therapeutic response of the beta-blocker bucindolol in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2010;3:21.
95. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651.
96. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194.
97. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7.
98. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215.
99. Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, et al. Predischarge initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the Initiation Management Predischarge: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1534.
100. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227.
101. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, et al. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta- adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1154.
102. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:491.
103. Metra M, Giubbini R, Nodari S, et al. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000;102:546.
104. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1689.
105. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999;100:1056.
106. Butler J, Ezekowitz J, Collins SP, et al. Update on aldosterone antagonists use in heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail* 2012;18:265.
107. The RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 1996;78:902.
108. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709.
109. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543.
110. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309.
111. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11.
112. Desai AS, Lewis EF, Solomon SD, et al. Rationale and design of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial: a randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic hear failure and preserved ejection fraction. *Am Heart J* 2011;162:966.
113. Bozkurt B, Agoston I, Knowlton AA. Complications of inappropriate use of spironolactone in heart failure: when an old medicine spirals out of new guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:211.
114. Shah KB, Rao K, Sawyer R, et al. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:845.
115. Wei L, Struthers AD, Fahey T, et al. Spironolactone use and renal toxicity: population based longitudinal analysis. *Br Med J* 2010;340:c1768.
116. Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, et al. Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122:S829.
117. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607.
118. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, et al. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:381.
119. Carson P, Ziesche S, Johnson G, et al. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. *J Card Fail* 1999;5:178.
120. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049.
121. Cole RT, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, et al. Hydralazine and isosorbide dinitrate in heart failure: historical perspective, mechanisms, and future directions. *Circulation* 2011;123:2414.
122. Hare JM. Nitroso-redox balance in the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2004;351:2112.
123. Daiber A, Oelze M, Coldewey M, et al. Hydralazine is a powerful inhibitor of peroxynitrite formation as a possible explanation for its beneficial effects on prognosis in patients with congestive heart failure. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;338:1865.
124. Bouguerne B, Belkheiri N, Bedos-Belval F, et al. Antiatherogenic effect of bisvanillyl-hydralazone, a new hydralazine derivative with antioxidant, carbonyl scavenger, and antiapoptotic properties. *Antioxid Redox Signal* 2011;14:2093.
125. Kahn DF, Duffy SJ, Tomasian D, et al. Effects of black race on forearm resistance vessel function. *Hypertension* 2002;40:195.
126. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;111:310.
127. Bitar F, Akhter MW, Khan S, et al. Survey of the use of organic nitrates for the treatment of chronic congestive heart failure in the United States. *Am J Cardiol* 2004;94:1465.
128. Gheorghiade M, Adams KF Jr, Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2004;109:2959.
129. The German and Austrian Xamoterol Study Group. Double-blind placebo-controlled comparison of digoxin and xamoterol in chronic heart failure. *Lancet* 1988;1:489.
130. The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA* 1988;259:539.

131. DiBianco R, Shabetai R, Kostuk W, et al. A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1989;320:677.
132. van Veldhuisen DJ, Man in 't Veld AJ, Dunselman PH, et al. Double-blind placebo-controlled study of ibopamine and digoxin in patients with mild to moderate heart failure: results of the Dutch Ibopamine Multicenter Trial (DIMT). *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1564.
133. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525.
134. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, et al. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:955.
135. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med* 1993;329:1.
136. Moss AJ, Davis HT, Conard DL, et al. Digitalis-associated cardiac mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1981;64:1150.
137. Rich MW. Drug therapy of heart failure in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2003;12:235.
138. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871.
139. Adams KF Jr., Patterson JH, Gattis WA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:497.
140. Weinfeld MS, Drazner MH, Stevenson WG, et al. Early outcome of initiating amiodarone for atrial fibrillation in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:638.
141. Deedwania PC, Lardizabal JA. Atrial fibrillation in heart failure: a comprehensive review. *Am J Med* 2010;123:198.
142. Lubitz SA, Benjamin EJ, Ellinor PT. Atrial fibrillation in congestive heart failure. *Heart Fail Clin* 2010;6:187.
143. de Vries RJ, van Veldhuisen DJ, Dunselman PH. Efficacy and safety of calcium channel blockers in heart failure: focus on recent trials with second-generation dihydropyridines. *Am Heart J* 2000;139:185.
144. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1107.
145. Wijeysundera HC, Hansen MS, Stanton E, et al. Neurohormones and oxidative stress in nonischemic cardiomyopathy: relationship to survival and the effect of treatment with amlodipine. *Am Heart J* 2003;146:291.
146. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96:856.
147. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981.
148. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. *N Engl J Med* 1986;314:349.
149. Massie B, Bourassa M, DiBianco R, et al. Long-term oral administration of amrinone for congestive heart failure: lack of efficacy in a multicenter controlled trial. *Circulation* 1985;71:963.
150. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991;325:1468.
151. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1810.
152. Uretsky BF, Jessup M, Konstam MA, et al. Multicenter trial of oral enoximone in patients with moderate to moderately severe congestive heart failure. Lack of benefit compared with placebo. Enoximone Multicenter Trial Group. *Circulation* 1990;82:774.
153. Hershberger RE, Nauman D, Walker TL, et al. Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure. *J Card Fail* 2003;9:180.
154. The ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 2005;294:1625.
155. Upadya S, Lee FA, Saldarriaga C, et al. Home continuous positive inotropic infusion as a bridge to cardiac transplantation in patients with end-stage heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:466.
156. Lang CC, Hankins S, Hauff H, et al. Morbidity and mortality of UNOS status 1B cardiac transplant candidates at home. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:419.
157. Lewis EF. End of life care in advanced heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2011;13:79.
158. Lopez-Candales AL, Carron C, Schwartz J. Need for hospice and palliative care services in patients with end-stage heart failure treated with intermittent infusion of inotropes. *Clin Cardiol* 2004;27:23.
159. Ewy GA. Inotropic infusions for chronic congestive heart failure: medical miracles or misguided medicinals? *J Am Coll Cardiol* 1999;33:572.
160. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:57.
161. Takkenberg JJ, Czer LS, Fishbein MC, et al. Eosinophilic myocarditis in patients awaiting heart transplantation. *Crit Care Med* 2004;32:714.
162. Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1987;60:1340.
163. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, et al. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981;47:525.
164. Stratton JR, Nemanich JW, Johannessen KA, et al. Fate of left ventricular thrombi in patients with remote myocardial infarction or idiopathic cardiomyopathy. *Circulation* 1988;78:1388.
165. Loh E, Sutton MS, Wun CC, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:251.
166. Al Khadra AS, Salem DN, Rand WM, et al. Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:749.
167. Parkash R, Maisel WH, Toca FM, et al. Atrial fibrillation in heart failure: high mortality risk even if ventricular function is preserved. *Am Heart J* 2005;150:701.
168. Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, et al. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87:VI94.
169. Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, et al. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1074.
170. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, et al. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation* 2009;119:1616.
171. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012 May 2;366:1859.
172. Ellison KE, Stevenson WG, Sweeney MO, et al. Management of arrhythmias in heart failure. *Congest Heart Fail* 2003;9:91.
173. Luu M, Stevenson WG, Stevenson LW, et al. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation* 1989;80:1675.
174. Gottlieb SS, Kukin ML, Medina N, et al. Comparative hemodynamic effects of procainamide, tocainide, and encainide in severe chronic heart failure. *Circulation* 1990;81:860.
175. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781.
176. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994;344:493.
177. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995;333:77.
178. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225.
179. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998;98:2574.
180. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA* 2006;295:165.
181. Hohnloser SH, Klingenheben T, Singh BN. Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med* 1994;121:529.
182. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Lancet* 1996;348:7.
183. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:857.
184. Patel C, Yan GX, Kowey PR. Dronedarone. *Circulation* 2009;120:636.
185. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668.
186. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678.
187. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268.
188. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002;105:1387.
189. Lindenfeld J, Fiske KS, Stevens BR, et al. Age, but not sex, influences the measurement of ejection fraction in elderly patients hospitalized for heart failure. *J Card Fail* 2003;9:100.
190. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure: abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004;350:1953.
191. Packer M. Can brain natriuretic peptide be used to guide the management of patients with heart failure and a preserved ejection fraction? The wrong way to identify new treatments for a nonexistent disease. *Circ Heart Fail* 2011;4:538.
192. Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1277.
193. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with perserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:76.
194. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation* 2002;105:1503.
195. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, et al. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long-term effects. *Circulation* 1985;72:853.
196. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005;149:548.
197. Shah RV, Desai AS, Givertz MM. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and heart failure hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2010;16:260.
198. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338.
199. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777.
200. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456.
201. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825.
202. Stevenson WG, Stevenson LW. Atrial fibrillation and heart failure: five more years. *N Engl J Med* 2004;351:2437.
203. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139.
204. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:309.
205. Morrow DA, Givertz MM. Modulation of myocardial energetics: emerging evidence for a therapeutic target in cardiovascular disease. *Circulation* 2005;112:3218.

206. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, et al. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation* 2007;116:1647.
207. Stone PH. Allopurinol a new anti-ischemic role for an old drug. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:829.
208. Noman A, Ang DS, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010;375:2161.
209. Rajendra NS, Ireland S, George J, et al. Mechanistic insights into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:820.
210. Kloner RA, Bolli R, Marban E, et al. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: an NHLBI workshop. *Circulation* 1998;97:1848.
211. Bourque JM, Velazquez EJ, Borges-Neto S, et al. Radionuclide viability testing: should it affect treatment strategy in patients with cardiomyopathy and significant coronary artery disease? *Am Heart J* 2003;145:758.
212. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1617.
213. Fang JC. Underestimating medical therapy for coronary disease… again. *N Engl J Med* 2011;364:1671.
214. Bonow RO. Surgical ventricular reconstruction for heart failure: is there life after STICH? *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:771.
215. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1833.
216. Feldman AM, Silver MA, Francis GS, et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1198.
217. Frazier OH, March RJ, Horvath KA. Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:1021.
218. Leon MB, Kornowski R, Downey WE, et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of percutaneous laser myocardial revascularization to improve angina symptoms in patients with severe coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1812.
219. Steimle AE, Stevenson LW, Chelimsky-Fallick C, et al. Sustained hemodynamic efficacy of therapy tailored to reduce filling pressures in survivors with advanced heart failure. *Circulation* 1997;96:1165.
220. Bach DS, Bolling SF. Improvement following correction of secondary mitral regurgitation in end-stage cardiomyopathy with mitral annuloplasty. *Am J Cardiol* 1996;78:966.
221. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011;364:1395.
222. Kaye DM, Byrne M, Alferness C, et al. Feasibility and short-term efficacy of percutaneous mitral annular reduction for the therapy of heart failure-induced mitral regurgitation. *Circulation* 2003;108:1795.
223. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002;287:360.
224. Tang WH, Francis GS, Hoogwerf BJ, et al. Fluid retention after initiation of thiazolidinedione therapy in diabetic patients with established chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1394.
225. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007;370:1129.
226. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457.
227. Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH, et al. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *Br Med J* 2007;335:508.
228. Masoudi FA, Wang Y, Inzucchi SE, et al. Metformin and thiazolidinedione use in Medicare patients with heart failure. *JAMA* 2003;290:81.
229. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1403.
230. Katz SD, Parker JD, Glasser DB, et al. Efficacy and safety of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction and chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2005;95:36.
231. Franciosa JA, Ferdinand KC, Yancy CW. Treatment of heart failure in African Americans: a consensus statement. *Congest Heart Fail* 2010;16:27.
232. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006;113:876.
233. Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT, Jr., et al. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin Proc* 2009;84:1001.
234. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 1999;99:1091.
235. McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000;342:690.
236. Skouri HN, Dec GW, Friedrich MG, et al. Noninvasive imaging in myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2085.
237. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007;116:2216.
238. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995;333:269.
239. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:2254.
240. McNamara DM, Rosenblum WD, Janosko KM, et al. Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy. *Circulation* 1997;95:2476.
241. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation* 2003;107:857.
242. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* 2009;30:1995.
243. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077.
244. Mirabel M, Luyt CE, Leprince P, et al. Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support. *Crit Care Med* 2011;39:1029.
245. Wilmot I, Morales DL, Price JF, et al. Effectiveness of mechanical circulatory support in children with acute fulminant and persistent myocarditis. *J Card Fail* 2011;17:487.
246. Khalife WI, Kar B. The TandemHeart pVAD in the treatment of acute fulminant myocarditis. *Tex Heart Inst J* 2007;34:209.
247. Cooper LT, Jr., Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis: natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:1860.
248. Cooper LT Jr, Hare JM, Tazelaar HD, et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol* 2008;102:1535.
249. Frustaci A. Cytopathic pathways of enteroviral myocardial infection. *Eur Heart J* 2010;31:637.
250. Goldsmith SR, Gheorghiade M. Vasopressin antagonism in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1785.
251. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, et al. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V(1A) and V(2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001;104:2417.
252. Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1963.
253. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC Jr., et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007;297:1332.
254. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr., et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319.
255. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, et al. Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: a 12-month randomized, double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. *Circulation* 2009;119:417.
256. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008;1:17.
256a. McMurray JJV, Abraham WT, Dickstein K, et al. Aliskiren, ALTITUDE, and the implications for ATMOSPHERE. *Eur J Heart Fail* 2012;14:341.
257. McKie PM, Sangaralingham SJ, Burnett JC Jr. CD-NP: an innovative designer natriuretic peptide activator of particulate guanylyl cyclase receptors for cardiorenal disease. *Curr Heart Fail Rep* 2010;7:93.
258. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807.
259. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875.
260. Ekman I, Chassany O, Komajda M, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J* 2011;32:2395.
261. Teerlink JR. Ivabradine in heart failure–no paradigm SHIFT…yet. *Lancet* 2010;376:847.
262. Cullington D, Goode KM, Cleland JG, et al. Limited role for ivabradine in the treatment of chronic heart failure. *Heart* 2011;97:1961.
263. Hare JM, Mangal B, Brown J, et al. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2301.
264. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00987415?term=allopurinol+and+heart+failure&rank=4. 2011.
265. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1780.
266. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:294.
267. McMurray JJ, Anand IS, Diaz R, et al. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF): a Phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:795.
268. Guglin M, Khan H. Pulmonary hypertension in heart failure. *J Card Fail* 2010;16:461.
269. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000;102:1718.
270. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, et al. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002;105:2398.
271. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148.
272. Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation* 2007;115:59.
273. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;116:1555.
274. Guazzi M, Samaja M, Arena R, et al. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2136.
275. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 2011;124:164.
276. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669.
277. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993;342:821.
278. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115.
279. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1670.

280. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345:669.
281. Pfeffer MA, Stevenson LW. Beta-adrenergic blockers ands survival in heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1396.
282. Design of the Beta-Blocker Evaluation Survival Trial (BEST). The BEST Steering Committee. *Am J Cardiol* 1995;75:1220.
283. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385.
284. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329.
285. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834.
286. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385.
287. Cohn JN, Johnson G. Heart failure with normal ejection fraction. The V-HeFT Study. Veterans Administration Cooperative Study Group. *Circulation* 1990;81:III48-III53.
288. Ghali JK, Kadakia S, Bhatt A, et al. Survival of heart failure patients with preserved versus impaired systolic function: the prognostic implication of blood pressure. *Am Heart J* 1992;123:993.
289. McDermott MM, Feinglass J, Lee PI, et al. Systolic function, readmission rates, and survival among consecutively hospitalized patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1997;134:728.
290. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population- based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948.
291. McAlister FA, Teo KK, Taher M, et al. Insights into the contemporary epidemiology and outpatient management of congestive heart failure. *Am Heart J* 1999;138:87.
292. Philbin EF, Rocco TA Jr, Lindenmuth NW, et al. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 2000;109:605.
293. Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:217.

CAPÍTULO 13 Dispositivos implantables para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Jaimie Manlucu y William T. Abraham

Décadas después de estar centrados en el tratamiento farmacológico, el año 2001 nos introdujo en una era nueva de tratamientos mediante dispositivos implantables para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) tras la aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. del primer tratamiento con un dispositivo de resincronización cardíaca. Poco después se publicaron estudios controlados y aleatorizados (RCT) que apoyaban la utilización rutinaria de desfibriladores automáticos implantables (DAI) y de dispositivos combinados TRC-DAI para el tratamiento de la IC. Aunque los DAI ya estaban indicados para el tratamiento de la parada cardíaca reanimada, fibrilación ventricular y taquicardia ventricular hemodinámicamente desestabilizadora en pacientes con IC, estos estudios más modernos demostraban la reducción de la mortalidad con la utilización profiláctica de un DAI, aumentando mucho la población de pacientes elegibles para un DAI. En 2005, la fuerza de la evidencia que apoya la utilización de un DAI o TRC con o sin un desfibrilador para el tratamiento de la IC era suficientemente potente para recomendar la utilización de esos tratamientos en todos los pacientes candidatos.[1] A pesar de la evidencia abrumadora en apoyo del tratamiento con dispositivos para la IC, la utilización de DAI y TRC sigue siendo insuficiente.[2]

Además de los beneficios terapéuticos del TRC y los DAI se han desarrollado dispositivos implantables que monitorizan la situación clínica o hemodinámica en la IC, y aún continúa su investigación. La FDA ha aprobado uno de estos dispositivos. Al medir la impedancia intratorácica un dispositivo TRC-DAI puede seguir los cambios del volumen de líquido intratorácico. Otro abordaje en investigación para el tratamiento de la IC consiste en utilizar los sistemas de monitorización hemodinámica implantable. Esos sistemas permiten controlar día a día las presiones de llenado cardíaco y otros parámetros fisiológicos que, de otro modo, no estarían disponibles para el médico. Las primeras publicaciones apuntan a que estamos ante una gran oportunidad para reducir las tasas de morbilidad por IC (p. ej., hospitalizaciones por IC) con la utilización de esos dispositivos. En este capítulo se revisa la utilización de DAI y TRC para el tratamiento de la IC, se presentan los nuevos dispositivos implantables de monitorización de la IC y se comentan otros dispositivos en investigación para esta indicación.

Desfibriladores automáticos implantables para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

En un primer momento, los DAI se aplicaban a los supervivientes de una muerte súbita cardíaca (MSC) para tratar segundos episodios de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular (v. capítulo 22 para un comentario más completo sobre el uso de los DAI en la prevención secundaria de la MSC). Los pacientes con disfunción ventricular izquierda, ya sea de causa isquémica o no isquémica, tienen un aumento del riesgo de MSC,[3,4] la primera causa de mortalidad en pacientes con IC, que se produce con una frecuencia entre seis y nueve veces mayor que la observada en la población general. En el estudio Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF) se demostró que los pacientes con síntomas de IC de clase funcional II o III de la New York Heart Association (NYHA) fallecen principalmente como consecuencia de una MSC,[5] y se calcula que la proporción de la mortalidad total atribuible a la MSC era del 64 y del 59% para las clases II y III de la NYHA, respectivamente. Por el contrario, la causa principal de muerte en los pacientes de clase IV en el MERIT-HF fue la IC progresiva terminal, es decir, cualquier paciente con IC es más propenso a morir por una muerte súbita que por el empeoramiento de su IC, excepto los pacientes con IC más grave.

Con estos antecedentes, los estudios publicados entre 1996 y 2005 ampliaron la utilización de los DAI como tratamiento profiláctico en personas de riesgo (v. tabla 22-2).[6-11] Esos estudios se han centrado en pacientes con enfermedad arterial coronaria, habitualmente después de un infarto de miocardio (IM), y más recientemente también en los que tienen disfunción sistólica ventricular izquierda (VI) de cualquier causa. Precisamente, el estudio Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) fue el primer estudio de prevención primaria en la población con IC/disfunción del VI que demostró el beneficio de la implantación profiláctica de un DAI.[6] Para ello, pacientes de riesgo alto (n = 196) con IM previo, fracción de eyección VI (FEVI) del 35% o menor y taquicardia ventricular no mantenida con una frecuencia de 3 a 30 latidos mayor de los 120 lpm se sometieron a un estudio electrofisiológico y fueron aleatorizados para recibir un DAI frente al tratamiento antiarrítmico convencional, principalmente, amiodarona. En comparación con el

grupo de tratamiento convencional, se demostró en el grupo de DAI una reducción muy espectacular de la mortalidad por cualquier causa a los 2 años (15,8 frente a 38,6%; *P* = 0,009), si bien un número significativamente mayor de pacientes del grupo de DAI estaba recibiendo tratamiento con un β-bloqueante, un factor de confusión para los resultados del estudio.

Después del MADIT se llevaron a cabo varios estudios alentadores más en pacientes con disfunción sistólica VI, como el Coronary Artery Bypass Graft (CABG-Patch) y el Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT),[7,8] si bien los estudios de referencia que establecieron la importancia del DAI en la prevención primaria de la mortalidad en pacientes con IC son el MADIT II y el Sudden Cardiac Death-Heart Failure Trial (SCD-HeFT), patrocinado por los National Institutes of Health (NIH).[9,11] Por último, aunque no tenía potencia suficiente para demostrar una diferencia significativa en su criterio de valoración principal, el estudio Prophylactic Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy (DEFINITE) también contribuyó sustancialmente a la carga de la prueba que apoyaba la intervención profiláctica con un DAI en el tratamiento de la IC.[10]

MADIT II

El MADIT II fue un ECA de diseño prospectivo que tenía potencia suficiente para evaluar el beneficio en la supervivencia de los DAI en una población de pacientes post-IM con fracción de eyección reducida (<30%). Cabe resaltar que para la inclusión en este estudio no se incluyeron marcadores de arritmia, como la taquicardia ventricular no mantenida o inducible. En total, 1.232 pacientes fueron asignados aleatorizadamente en una proporción 3:2 para recibir un DAI (742 pacientes) o el tratamiento médico convencional (490 pacientes). Durante una media de seguimiento de 20 meses las tasas de mortalidad por todas las causas fueron del 19,8% en el grupo de tratamiento convencional y del 14,2% en el grupo de DAI (reducción del riesgo relativo [RR] del 31%; *P* = 0,016; fig. 13-1). El efecto del DAI en la supervivencia fue parecido en el análisis de subgrupos estratificado según la edad, el sexo, la fracción de eyección, la clase de la NYHA y el intervalo QRS. Además, el uso de β-bloqueantes ascendió hasta el 72% en esos pacientes, equilibrado entre los pacientes que recibieron el DAI o el tratamiento convencional.

Cabe resaltar que la mayoría de los pacientes incluidos en el MADIT II entraban en la clase II o III de la NYHA, los de clase IV se excluían del estudio y la cohorte de clase I era relativamente pequeña. La media de la FEVI fue del 23%, lo que apunta a que los pacientes con IC con síntomas leves o moderados y una reducción moderada o importante de la FEVI son los que más pueden beneficiarse de un DAI profiláctico. Además, y al contrario del MADIT I, en el que el beneficio de supervivencia del tratamiento con un DAI se detectó ya poco después de la aleatorización, el beneficio de supervivencia observado en el MADIT II comenzó aproximadamente 9 meses después de la implantación del dispositivo. En opinión de los autores, esta diferencia podría deberse a que la población incluida en el MADIT II tenía un riesgo menor, a la ausencia de arritmias como estratificación del riesgo para la inclusión o a la utilización de un tratamiento médico más intensivo. Con independencia de la explicación, esta observación puede ser importante a la hora de valorar el momento de implantación del dispositivo en los pacientes candidatos.

DEFINITE

Mientras que en el MADIT II se incluían exclusivamente pacientes post-IM con disfunción sistólica del VI de causa isquémica e IC, el DEFINITE fue el primer estudio aleatorizado de prevención primaria con un DAI en pacientes con miocardiopatía no isquémica.[10] Estos pacientes también tienen tasas elevadas de MSC, pero no se ha alcanzado un consenso sobre el tratamiento del riesgo de MSC en estos pacientes, en parte debido a las limitaciones que presenta la evaluación objetiva del riesgo, ya que no se ha demostrado que haya algún procedimiento de análisis invasivo o no invasivo que permita determinar con precisión qué pacientes con IC no isquémica tienen más probabilidades de tener una muerte súbita. Para complicar aún más la situación, otras observaciones más antiguas indicaban que la administración profiláctica de un fármaco antiarrítmico como la amiodarona podría prolongar la supervivencia en pacientes con miocardiopatía no isquémica.[12]

El DEFINITE fue un estudio prospectivo de 458 pacientes con miocardiopatía no isquémica. Los criterios de inclusión comprendían una fracción de eyección del 35% o menor, antecedentes de IC sintomática y presencia de arritmias actuales, definidas por episodios de taquicardia ventricular no mantenida o al menos 10 contracciones ventriculares prematuras en 24 h durante la monitorización electrocardiográfica (ECG) ambulatoria continua. Los pacientes (n = 458) se distribuyeron aleatorizadamente por igual a cada grupo del estudio para recibir un DAI y el tratamiento médico habitual o el tratamiento médico habitual solo. El cumplimiento con el tratamiento médico fue excelente, y se utilizó un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina (IECA) en el 86% y un β-bloqueante en el 85% de los casos de la cohorte. Los pacientes fueron seguidos durante una media de 29 ± 14 meses, con el criterio de valoración principal de mortalidad por cualquier causa.

En el estudio DEFINITE se comunicaron 68 muertes: 28 en el grupo de DAI y 40 en el grupo de referencia. La implantación de un DAI produjo una reducción del 35%, no significativa, de la muerte por cualquier causa (razón de riesgo instantáneo [HR]: 0,65; intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,4 a 1,06; *P* = 0,08) y una reducción significativa del riesgo de muerte súbita en un notable 80% (HR: 0,2; IC al 95%: 0,06 a 0,71; *P* = 0,006). En el subgrupo de pacientes de clase III de la NYHA la mortalidad por cualquier causa disminuyó significativamente en el grupo de DAI (HR: 0,37; IC al 95%: 0,15 a 0,9; *P* = 0,02). Aunque este estudio no tenía potencia suficiente y no se alcanzó la significación estadística

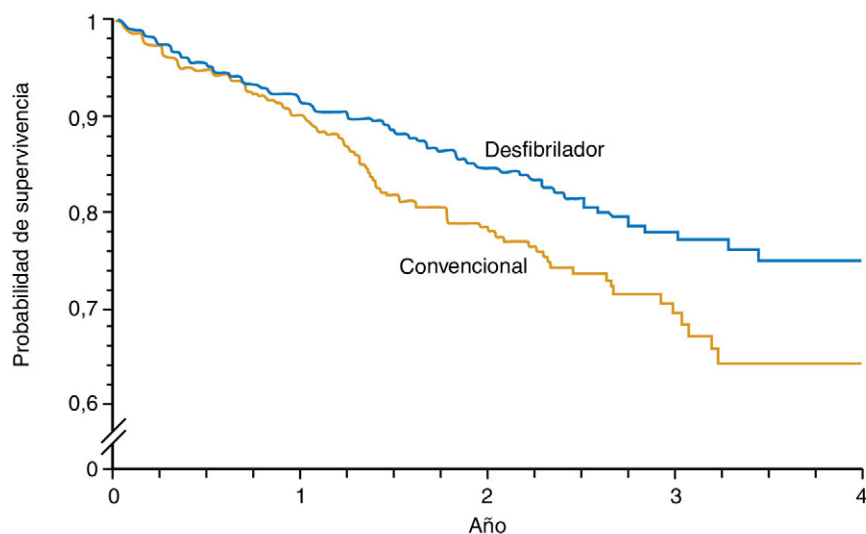


FIGURA 13-1 Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia en pacientes aleatorizados para recibir un desfibrilador cardioversor implantable en comparación con el tratamiento médico convencional en el estudio Multicenter Automatic Defibrillator Implantation II (*P* = 0,007 en la prueba del rango logarítmico).

del criterio de valoración principal de mortalidad por cualquier causa en la cohorte aleatorizada completa, los resultados demostraron una tendencia importante hacia una ventaja de supervivencia de los pacientes que reciben un DAI. Merece la pena mencionar que la reducción de la mortalidad por cualquier causa observada en el DEFINITE fue del 35%, un valor llamativamente parecido a la reducción del RR en un 31% que se observó en la población con isquemia estudiada en el MADIT II. La potencia estadística del DEFINITE se afectó por la tasa baja de MSC en ambos grupos, lo que podría estar relacionado con la utilización intensiva de IECA y β-bloqueantes en este estudio.

SCD-HeFT

Los resultados del estudio SCD-HeFT se publicaron en 2005 y han afectado sustancialmente a la práctica clínica actual y a las directrices de reembolso de los DAI.[11] En este ECA de referencia se incluyó a 2.521 pacientes procedentes de 148 centros, principalmente de EE. UU., entre 1997 y 2001. Los pacientes con IC de clase II (70%) o III (30%) de la NYHA y FEVI reducida (≤35% o menor, media ~25%) de etiología isquémica o no isquémica fueron elegibles para este estudio. Se trató de un estudio de tres grupos en el que comparó el tratamiento con un DAI frente a amiodarona y placebo. En consecuencia, se abordaban al menos dos aspectos importantes del tratamiento de la IC: 1) si el tratamiento empírico con amiodarona salva vidas en pacientes con IC de clase II y III de la NYHA que reciben un tratamiento adecuado y no tienen indicaciones para el tratamiento antiarrítmico, y 2) si el uso de un DAI profiláctico salva vidas en esos pacientes con IC de causa isquémica o no isquémica.

En el SCD-HeFT los pacientes recibieron el tratamiento habitual para la IC, si lo toleraban, que incluía un IECA o un antagonista del receptor de angiotensina en el 85% de los casos, un β-bloqueante en el 69% y un antagonista de la aldosterona en el 19% (compatible con las recomendaciones de las directrices en el momento en que se llevó a cabo el estudio). La mediana de seguimiento fue de 45,5 meses. Es importante saber que la cohorte se dividió por igual entre causas isquémicas y no isquémicas de la IC, lo que permitía un análisis importante de subgrupos en esas cohortes. Las tasas de mortalidad en los grupos de DAI, amiodarona y grupo placebo fueron del 17,1, 24 y 22,3% a los 3 años y del 28,9, 34,1 y 35,9% a los 5 años, respectivamente. El DAI se asoció a una reducción estadísticamente significativa del 23% de la mortalidad por cualquier causa en comparación con placebo (HR: 0,77; IC al 97,5%: 0,62 a 0,96; $P = 0{,}007$). Los resultados obtenidos con amiodarona no fueron significativamente diferentes de los obtenidos con placebo en todos los subgrupos (HR: 1,06; IC al 97,5%: 0,86 a 1,3). Se apreciaron grados de beneficio parecidos en los pacientes con IC isquémica (tasa de reducción de la mortalidad del 21%) y no isquémica (tasa de reducción de la mortalidad del 27%), confirmando los resultados de los estudios MADIT II y DEFINITE, respectivamente. El estudio SCD-HeFT aporta las evidencias más robustas hasta la fecha, que apoyan la utilización profiláctica de los pacientes con DAI con IC leve o moderada y fracción de eyección reducida por prácticamente cualquier causa.

Desfibriladores automáticos implantables poco después de un infarto de miocardio

Aunque muchos de los estudios comentados anteriormente incluían pacientes con miocardiopatía isquémica, en la mayoría de los casos habían transcurrido varios meses desde sus infartos agudos. El RR de MSC de los pacientes que se recuperaban de un episodio isquémico agudo puede ser diferente del que tienen los pacientes con una cicatriz relacionada con un infarto crónico. En un análisis de subgrupos de pacientes incluidos en el estudio Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT),[13] el riesgo de muerte súbita fue mayor en los primeros 30 días siguientes al IM. En los que tenían un episodio (que se produce tras una mediana de 180 días después de un infarto), el 19% tuvo muerte súbita o parada cardíaca abortada en los primeros 30 días. Aunque estos resultados indican que el uso de un DAI en el período postinfarto prematuro reduciría significativamente la mortalidad, los resultados de los estudios aleatorizados prospectivos han demostrado lo contrario. La función de un DAI en las primeras semanas después del IM se ha definido en el estudio de referencia Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT)[14] y se ha confirmado después en el estudio Immediate Risk Stratification Improves Survival (IRIS).[15]

DINAMIT

El estudio DINAMIT fue el primer estudio en el que se evaluó la importancia de la implantación profiláctica de un DAI en el período agudo del infarto. En este estudio se aleatorizaron 674 pacientes que se encontraban entre los 6 y los 40 días siguientes a un IM, tenían una FEVI del 35% o menor y una función autónoma cardíaca alterada, definida por el descenso de la variabilidad de la frecuencia cardíaca o por la elevación de la frecuencia cardíaca media en 24 h en la monitorización con Holter, para recibir la implantación profiláctica de un DAI frente a la no implantación. Se excluyeron los pacientes con taquicardia ventricular mantenida más de 48 h después del IM, los que tenían IC de clase IV de la NYHA y los que se sometieron a una revascularización. Después de una media del seguimiento de 30 meses no se observaron diferencias en la mortalidad por cualquier causa entre los dos grupos (HR de muerte en el grupo de DAI: 1,08; IC al 95%: 0,76 a 1,55; $P = 0{,}66$). El criterio de valoración secundario preespecificado, muerte por arritmia, fue más frecuente en el grupo control, mientras que la muerte no arrítmica fue más frecuente en el grupo de DAI. Los resultados de este estudio aportan una razón fundamental para las directrices actuales, que recomiendan diferir la implantación del DAI durante al menos 40 días después de un IM.

IRIS

La ausencia de beneficios de un DAI en el período postinfarto inmediato se confirmó en el estudio IRIS, un estudio multicéntrico de gran tamaño en el que se aleatorizó a pacientes que se encontraban entre los 5 a 31 días siguientes a un IM para recibir un DAI o el mejor tratamiento médico solo. Se incluyeron pacientes con una FEVI del 40% o menor y una frecuencia cardíaca de 90 lpm o mayor en el primer ECG disponible o con taquicardia ventricular no mantenida de 150 lpm o mayor. Se siguió a un total de 898 pacientes durante una media de 37 meses. En conjunto, no se observó la reducción de la mortalidad en el grupo de DAI en relación con el control (HR: 1,04; IC al 95%: 0,81 a 1,35; $P = 0{,}78$). De forma parecida a los resultados del estudio DINAMIT, las MSC disminuyeron en el grupo de DAI en comparación con el grupo control (HR: 0,55; IC al 95%: 0,31 a 1; $P = 0{,}049$), un descenso que se acompañó del incremento paralelo de la mortalidad no MSC en el grupo de DAI (HR: 1,92; IC al 95%: 1,29 a 2,84; $P = 0{,}001$).

Indicaciones de la implantación profiláctica de un desfibrilador automático en pacientes con insuficiencia cardíaca

A partir de esos estudios se amplió la indicación de los DAI a pacientes con IC de clase II y III de la NYHA con fracción de eyección reducida (v. capítulo 22). Las directrices de 2009 del ACC/AHA para IC promueven las indicaciones de clase I para la utilización de un DAI para la prevención primaria de la mortalidad por cualquier causa en pacientes de clase II y III de la NYHA tratados correctamente que tenían miocardiopatía isquémica o no isquémica y una FEVI del 35% o menor. Los pacientes con miocardiopatía isquémica, situación funcional de clase I de la NYHA y una fracción de eyección menor del 30% también se asignan a una indicación de clase I.[16] La implantación de un DAI en pacientes con IM reciente debe diferirse hasta que hayan transcurrido 40 días desde la fecha del infarto agudo de miocardio. En cuanto a los que se han sometido a una revascularización quirúrgica o percutánea, los Centers for Medicare and Medicaid Services requieren esperar 3 meses antes de implantar el DAI. Además, en las directrices del ACC/AHA se considera que los posibles candidatos a un DAI deben tener una expectativa razonable de supervivencia con una buena situación funcional durante más de 1 año.

Consideraciones prácticas del tratamiento con un desfibrilador automático implantable

Antes de la implantación del DAI los pacientes deben conocer a fondo los riesgos y beneficios del tratamiento con el dispositivo, de la necesidad de un seguimiento rutinario y de estudios del umbral de desfibrilación, así como de la morbilidad asociada a las descargas adecuadas e inadecuadas del DAI. Los pacientes deberán entender que se ha demostrado que el DAI prolonga la supervivencia, pero que no mejorará sus síntomas de IC ni frenará la progresión de la enfermedad. También habría que explicar al paciente y a su familia que la función del desfibrilador de un dispositivo implantable puede apagarse en el marco

de la asistencia terminal. Deben esperarse preguntas sobre el ejercicio, la conducción, el uso de teléfonos móviles y los arcos de seguridad del aeropuerto, entre otras, y se abordarán con antelación. El tratamiento de las complicaciones después de la implantación del DAI se comenta en el capítulo 22. En el período postimplantación inmediato es esencial la monitorización de la hemorragia o la infección, aunque la siembra del dispositivo desde una fuente infectante a distancia puede producirse en cualquier momento. Las opciones terapéuticas para los pacientes que desarrollan arritmias ventriculares nuevas o recurrentes que provocan descargas frecuentes de los DAI comprenden fármacos antiarrítmicos como amiodarona o mexiletina, ablación con catéter de taquicardia ventricular, o, en casos seleccionados, valoración del soporte circulatorio mecánico o trasplante cardíaco. En pacientes con cardiopatía isquémica, la aparición de la taquicardia ventricular polimorfa que provoca descargas del DAI justifica la reevaluación de la isquemia. Los pacientes que tienen una ansiedad importante relacionada con las descargas del DAI pueden beneficiarse del tratamiento ansiolítico o ser derivados a un terapeuta o a un grupo de apoyo. Por último, es importante recordar que los DAI pueden agravar la IC y aumentar las hospitalizaciones por IC como consecuencia de la asincronía mecánica inducida por la estimulación ventricular derecha con el marcapasos.[17]

Anomalías de la conducción en la insuficiencia cardíaca

En el marco de la IC crónica se ven varias anomalías de la conducción. Aproximadamente un tercio de los pacientes con IC y fracción de eyección reducida tienen una duración del QRS mayor de 120 ms, principalmente en forma de bloqueo de rama izquierda (BRI).[18,19] Estos retrasos de la conducción producen un llenado ventricular insuficiente, reducción de la contractilidad del VI, ampliación de la insuficiencia mitral y movimiento paradójico del tabique.[20-23] Esas manifestaciones mecánicas de las anomalías de la conducción ventricular se han denominado *asincronía ventricular,* especialmente porque el tabique y la pared libre del VI ya no se contraen de una forma normal, casi simultánea. Esta situación reduce la capacidad de eyección del corazón deteriorado y se ha asociado al aumento de mortalidad en pacientes con IC.[24,25]

A mediados de los años noventa comenzó a explorarse la aplicación de la estimulación con marcapasos para superar la asincronía ventricular. En particular, surgió la estimulación biventricular con marcapasos sincronizada con el ritmo auricular, lo que ahora conocemos como *tratamiento con resincronización cardíaca* (TRC), como el abordaje más prometedor para el tratamiento de la asincronía ventricular. En varios estudios se confirmaron los beneficios del TRC en pacientes con clase funcional III y IV de la NYHA con IC con asincronía ventricular y dio paso a la recomendación contemporánea para utilizar este tratamiento.[16]

La primera aplicación de la estimulación biventricular sincronizada con el ritmo auricular con marcapasos fue realizada por Cazeau et al.,[26] quienes utilizaron la estimulación de las cuatro cavidades con marcapasos en un varón de 54 años de edad con IC de clase IV de la NYHA y trastornos importantes de la conducción auriculoventricular y ventricular. Los electrodos de estimulación transvenosa estándar con marcapasos se colocaron en la aurícula y en el ventrículo derechos, la aurícula izquierda se estimulaba mediante un electrodo situado en el seno coronario, mientras que el VI se estimuló mediante un electrodo epicárdico situado en la pared libre del VI. Después de 6 semanas de estimulación con marcapasos la situación clínica del paciente mejoró mucho, con una pérdida de peso de 17 kg y desaparición del edema periférico. Su clase funcional mejoró notablemente hasta una clase II de la NYHA. Esta presentación de un caso tan favorable dio paso al comienzo de estudios pequeños para evaluar los efectos agudos de la estimulación biventricular con un marcapasos en la hemodinámica sistémica. Esos estudios aportaron nuevas demostraciones preliminares de que el TRC podría revertir las consecuencias negativas de la asincronía ventricular.[22,27] Poco después se publicaron más estudios para evaluar los efectos agudos y a más largo plazo del TRC en la IC.[28-36] Los resultados fueron también alentadores, mostrando los pacientes una mejoría sistemática y mantenida de la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida (CdV), la clase funcional de la NYHA y el gasto cardíaco. Con la llegada de los abordajes transvenosos en lugar de epicárdicos para la estimulación con marcapasos del VI se hizo posible ejecutar estudios observacionales y controlados aleatorizados sobre el TRC a mayor escala.

Estudios clínicos de referencia en la resincronización cardíaca

Hay datos importantes que apoyan los efectos beneficiosos del TRC para el tratamiento de la IC. Se han evaluado aproximadamente 4.000 pacientes en RCT simple o doble ciego, incluidos algunos de morbilidad y mortalidad a gran escala. Los más importantes de esos estudios son Multisite Stimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC),[37,38] Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE),[39,40] MIRACLE ICD,[41] Safety and Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy with Defibrillation (CONTAK CD),[42] Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE-HF),[43,44] y Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION).[45,46]

MUSTIC

Los estudios MUSTIC se diseñaron para evaluar la seguridad y la eficacia de la resincronización cardíaca en pacientes con IC avanzada, asincronía ventricular y ritmo sinusal normal[36] o fibrilación auricular[37] y representan los primeros estudios aleatorizados simple ciego sobre el TRC para la IC. En el primero de ellos se incluyeron 58 pacientes aleatorizados con IC de clase III de la NYHA, ritmo sinusal normal y una duración del QRS de al menos 150 ms. En todos los casos se implantó un dispositivo de TRC y después de un período de preinclusión se aleatorizaron siguiendo un diseño simple ciego para recibir estimulación activa con marcapasos o ninguna estimulación con marcapasos. Después de 12 semanas los pacientes cambiaban de grupo y continuaban en el grupo contrario asignado durante otras 12 semanas. Después de completar este segundo período de 12 semanas se programó el dispositivo con el modo de tratamiento preferido por el paciente.

En el segundo estudio MUSTIC se incluyeron menos pacientes (solo 37 lo terminaron) con fibrilación auricular y una frecuencia ventricular lenta, espontáneamente o por ablación mediante radiofrecuencia. Se implantaron un marcapasos biventricular VVIR y derivaciones en cada ventrículo, siguiendo el mismo procedimiento de aleatorización que acabamos de describir. Sin embargo, en este grupo de pacientes con fibrilación auricular se comparó la estimulación biventricular VVIR con marcapasos frente a la estimulación con marcapasos VVIR ventricular derecha en un solo lugar y no la estimulación con marcapasos. Los criterios de valoración principales del MUSTIC fueron tolerancia al ejercicio evaluada mediante la medición del consumo máximo de oxígeno (VO_2) o la prueba de distancia caminada en 6 min y de la CdV determinada mediante el cuestionario Minnesota Living with Heart Failure. Los criterios de valoración secundarios incluyeron las rehospitalizaciones o modificaciones del tratamiento farmacológico por el empeoramiento de la IC. Los resultados obtenidos en el grupo de ritmo sinusal normal del MUSTIC aportaron evidencias potentes del beneficio. La media de la distancia caminada en 6 min fue un 23% mayor con el TRC que durante la fase inactiva de la estimulación con marcapasos ($P < 0{,}001$). Asimismo, se observó una mejoría significativa en la CdV y clase funcional de la NYHA, con menos hospitalizaciones durante el tratamiento de resincronización activa. En la cohorte de la fibrilación auricular evaluada en el MUSTIC se demostraron mejorías parecidas, si bien la magnitud del beneficio fue algo menor.

MIRACLE

El estudio MIRACLE fue el primer estudio clínico de diseño prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado y de grupos paralelos con los objetivos de evaluar los beneficios del TRC y conocer mejor sus posibles mecanismos de acción.[38,39] Los criterios de valoración principales fueron la clase de la NYHA, la puntuación de la CdV (utilizando el cuestionario Minnesota Living with Heart Failure) y la distancia caminada en 6 min. Los criterios de valoración secundarios fueron las evaluaciones compuestas de la respuesta clínica, el rendimiento del ejercicio cardiopulmonar, las concentraciones de neurohormonas y citocinas, la duración del QRS, la estructura y función del corazón (determinadas mediante ecocardiografía) y varias mediciones del empeoramiento de la IC y morbilidad y mortalidad combinados.

El estudio MIRACLE se llevó a cabo entre 1998 y 2000. Los pacientes (n = 453) con síntomas de IC moderados o graves asociados a una FEVI del 35% o menor y una duración del QRS de al menos 130 ms (doble ciego) se aleatorizaron para recibir resincronización cardíaca (n = 228) o al grupo control (n = 225) durante 6 meses, mientras se mantenía el tratamiento convencional para la IC.[37] En comparación

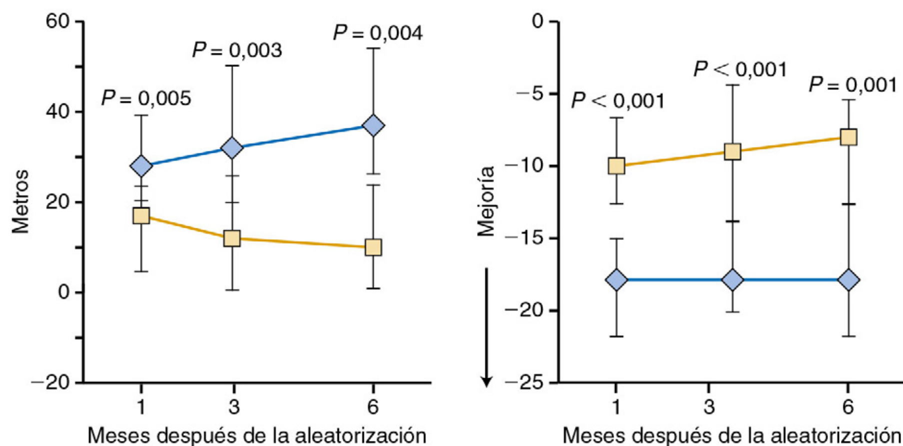


FIGURA 13-2 Efecto del tratamiento con resincronización cardíaca en la distancia caminada en 6 min *(izquierda)* y puntuación de la calidad de vida (CdV) *(derecha)* en el estudio Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Se muestran las medias de las variaciones y sus intervalos de confianza al 95% respectivos a 1, 3 y 6 meses después de la aleatorización en los grupos control *(cuadrados)* y de resincronización cardíaca *(rombos)*. La reducción de la puntuación de la CdV indica mejoría. Los valores de *P* indican las diferencias significativas entre grupos. En cada variable se muestran los datos de pacientes que tenían valores disponibles en los tres puntos de tiempo.

con el grupo control, los pacientes aleatorizados para recibir el TRC mostraron una mejoría significativa de la puntuación de la CdV (−18 frente a −9 puntos; $P = 0{,}001$), la distancia caminada en 6 min (+39 frente a +10 m; $P = 0{,}005$), clase de la NYHA (clase −1 frente a clase 0; $P < 0{,}001$), tiempo de ejercicio en la cinta sin fin (+81 frente a +19 s; $P = 0{,}001$), VO_2 máximo (+1,1 frente a 0,1 ml/kg/min; $P < 0{,}01$) y FEVI (+4,6 frente a −0,2%; $P < 0{,}001$) (fig. 13-2).

Los pacientes aleatorizados al TRC presentaron una mejoría muy significativa del criterio de valoración compuesto de la respuesta clínica de la IC en comparación con los sujetos control, indicando una mejoría global de la situación clínica de la IC. Además, menos pacientes del grupo de TRC necesitaron hospitalización (8 frente a 15%) o medicamentos intravenosos (7 y 15%) para el tratamiento de una IC que empeora ($P < 0{,}05$ en ambos casos) cuando se compararon con los del grupo control. En el grupo de resincronización, la reducción del 50% de las hospitalizaciones se acompañó por la reducción significativa de la duración de la estancia, con lo que se redujo el total de días hospitalizados en un 77% a lo largo de 6 meses en comparación con el grupo control. La principal limitación del tratamiento se debió a la implantación sin éxito del dispositivo en el 8% de los pacientes. Los resultados de este estudio hicieron que la FDA aprobase el sistema InSync en agosto de 2001, el primer sistema de TRC aprobado en EE. UU., permitiendo la introducción del TRC en la práctica clínica.

El estudio MIRACLE también aportó evidencias persuasivas que apoyan la reversión de la remodelación del VI mediante TRC crónico. En este estudio se obtuvieron ecocardiogramas Doppler seriados en el momento inicial y a los 3 y 6 meses en un subgrupo de 323 pacientes.[44] La administración de TRC durante 6 meses se asoció al descenso de los volúmenes telediastólicos y telesistólicos ($P < 0{,}001$ en ambos casos), descenso de la masa del VI ($P < 0{,}01$), aumento de la fracción de eyección ($P < 0{,}001$), mejoría de la insuficiencia mitral ($P < 0{,}001$) y mejoría del índice de rendimiento miocárdico ($P < 0{,}001$) en comparación con los controles. Esos efectos son parecidos a los observados con β-bloqueantes en la IC, pero en el estudio MIRACLE se observaron en pacientes que ya recibían estos fármacos.

MIRACLE ICD

El estudio MIRACLE ICD se diseñó para ser casi idéntico al MIRACLE. Se trató de un estudio clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado, diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de un sistema combinado TRC-DAI en pacientes con miocardiopatía dilatada (FEVI ≤ 35%, dimensión telediastólica del VI ≤ 55 mm), IC de clase III o IV de la NYHA, asincronía ventricular (QRS ≥ 130 ms) e indicación de un DAI. Las mediciones de eficacia primarias y secundarias fueron esencialmente las mismas que las evaluadas en el estudio MIRACLE, pero también se incluyeron otras mediciones de la función del DAI, incluida la eficacia del tratamiento antitaquicardia mediante estimulación biventricular con marcapasos.

De los 369 pacientes aleatorizados que recibieron los dispositivos, 182 fueron controles (DAI activo, TRC inactivo) y 187 pertenecieron al grupo de resincronización (DAI activo, TRC activo). A los 6 meses, los pacientes asignados para recibir TRC activo tuvieron una mejoría de la puntuación mediana de la CdV mayor (−17,5 frente a −11; $P = 0{,}02$) y clase funcional (−1 frente a 0; $P = 0{,}007$) que la obtenida en los controles, pero sin diferencias significativas respecto a la variación de la distancia caminada en 6 min (55 frente a 53 m; $P = 0{,}36$).[40] El máximo de oxígeno aumentó en 1,1 ml/kg/min en el grupo de resincronización, frente a 0,1 ml/kg/min en los controles ($P = 0{,}04$), y la duración del ejercicio en la cinta sin fin aumentó en 56 s en el grupo de TRC y disminuyó en 11 s en los controles ($P = 0{,}0006$). La magnitud de la mejoría fue comparable a la observada en el MIRACLE, lo que apunta a que los pacientes con IC con indicación de un DAI se beneficiaron tanto como los que no tenían tal indicación. El dispositivo combinado TRC-DAI utilizado en este estudio fue aprobado por la FDA en junio de 2002 para su uso en pacientes con IC de clase III y IV de la NYHA con fracción de eyección reducida, asincronía ventricular e indicación de un DAI.

CONTAK CD

En el estudio CONTAK CD se incluyeron 581 pacientes con IC sintomática con asincronía ventricular y taquiarritmias ventriculares malignas, todos ellos candidatos a un DAI.[41] Después de varios intentos sin éxito de implantes y sus retiradas posteriores, había 490 pacientes disponibles para el análisis. El estudio no alcanzó su objetivo principal de reducción de la progresión de la enfermedad, definido por un criterio de valoración compuesto de hospitalización por IC, mortalidad por cualquier causa y arritmia ventricular que requería tratamiento con desfibrilador, aunque las tendencias indicaban mejores resultados con el TRC. Sin embargo, en este estudio se demostraron mejorías estadísticamente significativas en la captación máxima de oxígeno y en la CdV en el grupo de resincronización en comparación con los sujetos control, si bien la CdV solo mejoró en los pacientes de clase III y IV de la NYHA sin bloqueo de rama derecha (BRD). Las dimensiones del VI también se redujeron y la FEVI aumentó, tal como se observa en otros estudios de TRC. Es importante señalar que la mejoría observada en el consumo máximo de oxígeno con la resincronización cardíaca también fue comparable en esta ocasión con la observada en el estudio MIRACLE. En este estudio no se observaron mejorías de la clase funcional de la NYHA.

COMPANION

Iniciado a comienzos de 2000, el COMPANION fue un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado en el que se comparó el tratamiento farmacológico solo frente al tratamiento farmacológico en combinación con la resincronización cardíaca en pacientes con miocardiopatía dilatada, un defecto de la conducción intraventricular (DCIV), IC de la clase III o IV de la NYHA y sin indicación para un dispositivo.[45,46] Se aleatorizaron 1.520 pacientes en uno de los tres grupos de tratamiento en una asignación 1:2:2. Los pacientes del grupo 1 (308) recibieron solo el mejor tratamiento médico, los del grupo II (617) recibieron el mejor tratamiento médico y el dispositivo CONTAK TR (generador de impulsos biventriculares) de Guidant, y los del grupo III (595) recibieron el mejor tratamiento médico y el dispositivo CONTAK CD (dispositivo combinado para IC/bradicardia/taquicardia). El criterio de valoración principal del estudio COMPANION fue un criterio compuesto de mortalidad por cualquier causa y hospitalización por todas las causas, medido como el tiempo hasta el primer episodio, empezando desde el momento de la aleatorización. Los criterios de valoración secundarios fueron la mortalidad por cualquier causa y varias mediciones de la morbilidad cardiovascular.

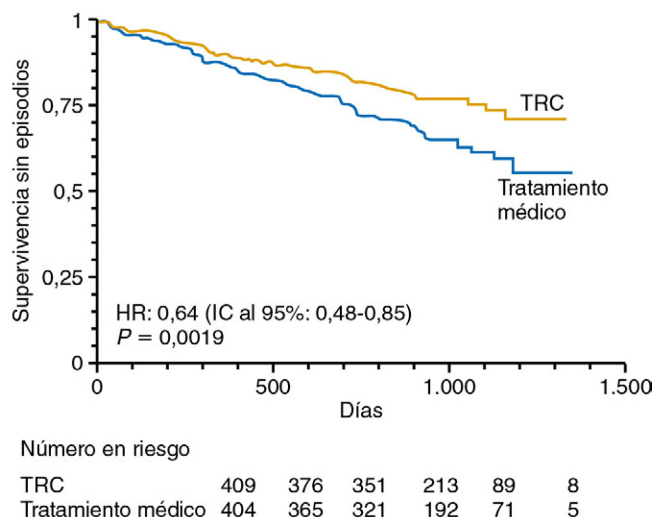


FIGURA 13-3 Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia de los pacientes aleatorizados al tratamiento con resincronización cardíaca *(TRC)* en comparación con el tratamiento médico convencional en el estudio CARE-HF. *HR,* razón de riesgo instantáneo; *IC,* intervalo de confianza.

Cuando se comparó con el mejor tratamiento médico solo, el criterio de valoración combinado de mortalidad u hospitalización por IC se redujo en un 35% en los pacientes que recibieron TRC y en un 40% en los que recibieron TRC-DAI ($P < 0{,}001$ en ambos casos). En cuanto al criterio de valoración de mortalidad solo, los pacientes del grupo TRC tuvieron una reducción del riesgo del 24% ($P = 0{,}06$) y los del grupo de TRC-DAI, del 36% ($P < 0{,}003$) en comparación con el mejor tratamiento médico. En el estudio COMPANION confirmaron los resultados de los primeros estudios sobre resincronización en cuanto a la mejoría de los síntomas, la tolerancia al ejercicio y la CdV en los pacientes con IC con asincronía ventricular. Además, se demostró por primera vez el efecto del TRC-DAI en la reducción de la mortalidad por cualquier causa.

CARE-HF

El estudio Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) se diseñó para evaluar los efectos de la resincronización sin DAI en la morbilidad y en las tasas de mortalidad en pacientes con IC de clase III o IV de la NYHA y asincronía ventricular.[42,43] En este estudio aleatorizado, controlado y no enmascarado se incluyeron pacientes (n = 813) con una FEVI del 35% o menor y asincronía ventricular (definida por una duración del QRS de 150 ms o mayor, una duración del QRS de entre 120 y 150 ms, con evidencias ecocardiográficas de asincronía), que fueron seguidos durante una media de 29 meses.[41] El mejor tratamiento médico solo se asignó a 404 pacientes y 409 pacientes se aleatorizaron para recibir el mejor tratamiento médico más resincronización. El riesgo de muerte por cualquier causa u hospitalización no programada por un episodio cardíaco mayor, el criterio de valoración principal analizado como el tiempo hasta el primer episodio, se redujo significativamente en un 37% en el grupo de tratamiento en comparación con los sujetos control (HR: 0,63; IC al 95%: 0,51 a 0,77; $P < 0{,}001$). En el grupo de TRC 82 pacientes (20%) fallecieron durante el seguimiento en comparación con 120 pacientes (30%) en el grupo de tratamiento médico, lográndose una reducción significativa del 36% en la mortalidad por cualquier causa con el tratamiento de resincronización (HR: 0,64; IC al 95%: 0,48 a 0,85; $P < 0{,}002$; fig. 13-3). El tratamiento de resincronización también redujo significativamente el riesgo de hospitalización no programada por un episodio cardíaco mayor en un 39%, la mortalidad por cualquier causa más hospitalización por IC en un 46% y la hospitalización por IC en un 52%.

Tratamiento con resincronización cardíaca en la insuficiencia cardíaca leve

Las evidencias más recientes obtenidas en estudios clínicos aleatorizados indican que los efectos beneficiosos del TRC en la reversión de la remodelación, los episodios de IC y la tasa de mortalidad también se extienden a los pacientes con asincronía ventricular, fracción de eyección reducida y síntomas de IC leve. Aunque esos pacientes se incluyeron en los estudios MIRACLE ICD II y CONTAK-CD, representaron una proporción relativamente pequeña de las poblaciones del estudio. Los estudios aleatorizados más importantes que revisaron los efectos de la resincronización en la IC leve son el estudio Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE),[47] el estudio Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT)[48] y el estudio Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT).[49]

REVERSE

Publicado en 2008,[47] el estudio REVERSE fue el primer estudio clínico aleatorizado de gran tamaño que incluyó pacientes con IC tanto de clase I como de clase II de la NYHA. Para ello, se aleatorizaron y siguieron 610 pacientes en ritmo sinusal con una FEVI del 40% o menor, una duración del QRS de 120 ms o más, IC de clase I y II de la NYHA y un diámetro telediastólico del VI de al menos 55 mm. En todos ellos se implantó un dispositivo de TRC con o sin DAI, asignados aleatorizadamente en una proporción 2:1 a los grupos con TRC activada o sin TRC activada. El criterio de valoración principal estaba compuesto de la respuesta clínica de la IC. Se consideraba que los pacientes empeoraban si eran hospitalizados por IC, cruzaban al otro grupo del estudio debido a IC, sufrían un deterioro de su clase de la NYHA o fallecían. El criterio de valoración secundario preespecificado era el índice del volumen telesistólico del VI (IVTSVI) medido mediante ecocardiografía. Aproximadamente el 50% de los casos tenía una miocardiopatía isquémica y más del 80% tenía una clase funcional II de la NYHA. Si bien no se alcanzó la significación estadística con el criterio de valoración compuesto a 1 año, se describió una mejoría significativa del IVTSVI en el grupo con TRC activada ($-18{,}4 \pm 29{,}5$ ml/m^2 frente a $-1{,}3 \pm 23{,}4$ ml/m^2; $P < 0{,}0001$), en el que también se retrasó el tiempo hasta la primera hospitalización por IC (HR: 0,47; $P = 0{,}03$).

MADIT-CRT

El MADIT-CRT fue el estudio de mayor tamaño sobre el TRC en pacientes con IC leve.[48] Durante un período de 4,5 años se incluyeron 1.820 pacientes con miocardiopatía isquémica o no isquémica, aplicando criterios de inclusión parecidos a los del estudio REVERSE porque se requería que presentasen disfunción sistólica VI asíncrona y IC de clase I y II de la NYHA, pero con un valor umbral de la fracción de eyección algo menor (≤30%) y una duración del QRS algo mayor (≥130 ms). Los pacientes se aleatorizaron para recibir un DAI con o sin un electrodo en el VI (DAI frente a TRC-DAI). La asignación aleatorizada no se mantuvo enmascarada ni para los pacientes ni para los médicos responsables del tratamiento. El criterio de valoración principal fue la mortalidad por cualquier causa o la aparición del primer episodio de IC, definido como el ingreso hospitalario por IC o el tratamiento ambulatorio de la IC que requiriese diuréticos por vía intravenosa. El criterio de valoración secundario fue la variación del VTSVI. Durante una media de seguimiento de 2,4 años se presentaron episodios del criterio de valoración principal en el 17,2% de los casos del grupo TRC-DAI y en el 25,3% en el grupo de solo DAI (HR en el grupo TRC-DAI: 0,66; $P = 0{,}001$). El beneficio del TRC-DAI se debió principalmente a la reducción del 41% de los episodios de IC, detectada principalmente en los casos con una duración del QRS mayor de 150 ms. El tratamiento de resincronización también se asoció a una mejoría significativa de los volúmenes del VI y de la fracción de eyección, pero sin diferencias entre los pacientes con miocardiopatía isquémica y no isquémica y sin diferencias en el riesgo de muerte global entre los que recibieron el TRC-DAI frente al DAI solo.

RAFT

La eficacia del TRC en la IC leve o moderada se validó en el estudio RAFT,[49] en el que los pacientes (n = 1.798) con una FEVI del 30% o menor, una duración intrínseca del QRS de 120 ms o mayor (o QRS estimulado ≥ 200 ms) y síntomas de clase II o III de la NYHA se aleatorizaron para recibir TRC-DAI o DAI sola. Más del 80% de la población del estudio tenía una IC de clase II de la NYHA y dos tercios de los pacientes tenían una cardiopatía isquémica subyacente. El criterio de valoración principal fue muerte por cualquier causa u hospitalización por IC, que se confirmó durante una media de seguimiento de 40 meses en el 33,2%

de los casos del grupo TRC-DAI y en el 40,3% del grupo que recibió el DAI solo (HR: 0,75; IC al 95%: 0,69 a 0,87; $P < 0,001$). El tratamiento de resincronización se asoció a un descenso de la mortalidad por cualquier causa (21 frente a 26%; $P = 0,003$) y a menos hospitalizaciones por IC que con el DAI solo. No obstante, 30 días después de la implantación la tasa de episodios adversos fue mayor en el grupo TRC-DAI (13 frente a 7%), con una incidencia mayor de hemotórax/neumotórax, hematomas e infecciones del bolsillo, desprendimiento de electrodos y disecciones del seno coronario.

El estudio RAFT fue el primero en demostrar que el TRC ofrecía un beneficio de supervivencia mayor que el obtenido con el tratamiento con DAI solo. En esta población de pacientes con IC leve o moderada la adición de la resincronización al DAI junto al mejor tratamiento médico redujo el riesgo absoluto de muerte en un 6% a lo largo de 5 años en comparación con el uso de DAI y medicamentos solos. El análisis de subgrupos también indica que este beneficio fue más probable en los pacientes con un QRS de 150 ms o más, y menos probable en presencia de fibrilación auricular o BRD.

Tratamiento con resincronización cardíaca

Tratamiento con resincronización cardíaca en caso de estimulación con marcapasos del ventrículo derecho a largo plazo

El posible efecto nocivo de la estimulación a largo plazo del VD con el marcapasos en la función del VI es un fenómeno de sobra conocido.[50] Con independencia de la duración del complejo QRS nativo, los datos hacen pensar en que los pacientes con disfunción del VI y una indicación estándar para la estimulación con marcapasos se pueden beneficiar de la resincronización. El Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE) fue un estudio aleatorizado y cruzado en el que se implantaron sistemas de TRC a 30 pacientes con disfunción sistólica del VI (diámetro telediastólico del VI ≥ 60 mm y FEVI ≤ 40%).[51] Los pacientes recibieron 3 meses de estimulación del VC con marcapasos y 3 meses con TRC. En comparación con los valores basales y con la estimulación del VD con marcapasos, el TRC se asoció a la reversión de la remodelación y a concentraciones más bajas de la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (pro-BNP-NT), así como a la mejoría de la FEVI, del consumo de oxígeno y de los síntomas de IC. En otro estudio de pequeño tamaño con 60 pacientes con disfunción del VI y estimulación del VD con marcapasos a largo plazo se obtuvieron resultados parecidos. En este caso, la adición de la estimulación del VI con marcapasos logró la mejoría significativa de la clase funcional de la NYHA y de la FEVI.[52] De acuerdo con las directrices del ACC/AHA, el TRC es una opción razonable en los pacientes con una FEVI del 35% o menor e IC de clase III o IV ambulatoria de la NYHA que reciben el mejor tratamiento médico y que, con frecuencia, dependen de la estimulación ventricular con marcapasos (recomendación de clase IIa, nivel de evidencia C).[16]

Tratamiento con resincronización cardíaca en la fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es una enfermedad frecuente que se encuentra asociada en pacientes candidatos a la resincronización. El análisis de subgrupos de algunos estudios hace pensar en que los pacientes con IC con FA no obtienen tantos efectos favorables con la estimulación con marcapasos y TRC que los que están en ritmo sinusal.[41,49] Uno de los factores contribuyentes puede ser el control inadecuado de la frecuencia ventricular, lo que da lugar a fusiones o seudofusiones y, finalmente, a niveles insuficientes de la estimulación biventricular eficaz con el marcapasos. Algunos datos apuntan a que la ablación del nódulo AV como adyuvante del TRC es mejor en esta población que el tratamiento farmacológico solo. En una serie de 673 pacientes con FA que reciben TRC para las indicaciones convencionales (FEVI ≤ 35%, clase de la NYHA ≥ II y duración del QRS ≥ 120 ms), solo los que se sometieron a la ablación del nódulo AV demostraron la mejoría de la función del VI y de la capacidad funcional.[53] En un estudio reciente también se indica que la ablación del nódulo AV en pacientes con FA e IC que reciben TRC no solo mejora la clase de la NYHA, sino que también puede aportar un beneficio de la supervivencia con respecto a los que reciben solo tratamiento médico con fármacos que controlan la frecuencia.[54]

Indicaciones para el tratamiento con resincronización cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca

En las directrices del ACC/AHA de IC de 2009 se propone una indicación de clase I para el TRC en pacientes con una FEVI del 35% o menor, una duración del QRS de 120 ms o menor, ritmo sinusal normal y clase funcional III o clase IV ambulatoria de la NYHA a pesar del mejor tratamiento médico recomendado.[16] Dado que se están acumulando los datos a favor de la resincronización en la IC leve, en las directrices más recientes de la European Society of Cardiology (ESC) se han ampliado las indicaciones del TRC para incorporar la población de clase II de la NYHA.[55] Asimismo, la Heart Failure Society of America (HFSA) también ha actualizado recientemente sus directrices para reflejar la evolución de los datos y de la práctica clínica. En estos momentos, no se recomienda el TRC en pacientes con IC inestable o resistente al tratamiento.

Direcciones futuras del tratamiento con resincronización cardíaca

Aún quedan varios aspectos relacionados con el TRC en la IC pendientes de solucionar. A pesar de la amplia utilización de esta técnica, se necesitan nuevos avances en la tecnología del dispositivo y del electrodo. Por ejemplo, el electrodo no puede implantarse por vía percutánea en el VI hasta en el 10% de los casos debido al fracaso de la canulación cardíaca. Además, los procedimientos de implantación se pueden complicar por la disección del seno coronario y se pueden producir una disfunción o un desprendimiento tardíos del electrodo. Algunos casos seleccionados se derivan para la implantación quirúrgica en el epicardio del VI,[56] pero no se ha informado correctamente de los resultados. Actualmente, disponemos de sistemas de electrodos más modernos y de procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos, pero se necesitarán estudios aleatorizados para determinar la seguridad y la eficacia de esas técnicas nuevas.

A pesar de los avances significativos logrados en la tecnología de estos dispositivos y en las herramientas de implantación, hasta un tercio de los casos no responde a la resincronización. Aunque nuestros conocimientos sobre este fenómeno siguen siendo incompletos, se han identificado algunas características de los pacientes (como la carga que supongan las cicatrices o la ubicación de estas en relación con la localización de la estimulación del VI con marcapasos, una miocardiopatía isquémica y el BRD) como signos de mal pronóstico para la respuesta ante el TRC. Los pacientes con miocardiopatía no isquémica y una duración del QRS de al menos 150 ms tienden a presentar una mejoría clínicamente significativa y a revertir la remodelación.[57,58] Es necesario continuar investigando para definir mejor las variables específicas que facilitarán la distinción entre los candidatos óptimos a la resincronización y aquellos en los que será improbable obtener un beneficio.

Monitorización de la insuficiencia cardíaca mediante dispositivos implantables

La aplicación de las técnicas de monitorización implantable con dispositivos independientes o combinados con TRC y DAI se está adaptando con rapidez al tratamiento de IC. Los dispositivos implantables pueden aportar una gran cantidad de información fisiológica relacionada con la situación clínica de la IC, y la utilización de esta información puede mejorar la evolución de la IC. Por ejemplo, muchos dispositivos implantables de TRC y DAI pueden aportar información sobre la frecuencia y el ritmo de las aurículas o de los ventrículos, el nivel de actividad del paciente y la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), y un número cada vez mayor de dispositivos implantable TRC-DAI aprobados por la FDA permiten seguir las variaciones de la impedancia intratorácica. Al monitorizar las tendencias de esos parámetros sería posible predecir los episodios de empeoramiento de la IC.

Se debe recomendar a pacientes con IC que se mantengan activos y que participen en un ejercicio aerobio submáximo de manera constante, por ejemplo, caminar, montar en bicicleta o nadar. La tendencia de la actividad registrada por muchos dispositivos implantables aporta un registro objetivo del número de horas al día que los pacientes se mantienen físicamente activos. En consecuencia, el informe de actividad puede servir como herramienta útil de docencia y de refuerzo tanto para el paciente como para la familia sobre la importancia y el nivel de la actividad. Como la intolerancia al ejercicio es una de las características más representativas del empeoramiento de la IC, el descenso del nivel

de actividad medido en el paciente puede aportar una pista sobre la progresión o descompensación de la enfermedad. Esta medición puede definirse como un resultado complementario a los antecedentes del paciente y, quizás, más objetivo que aquellos. El valor predictivo de las variaciones en la medición objetiva del nivel de actividad del paciente es actualmente motivo de investigación y las publicaciones de algunos casos aislados apuntan a que la reducción de los niveles de actividad medidos en el paciente precede a una descompensación franca de la IC.

Adamson et al.[59] evaluaron la utilidad de las variaciones detectadas en la VFC durante la monitorización como marcadores de la situación clínica de la IC. La VFC refleja el equilibrio entre las actividades de los sistemas nerviosos simpáticos y parasimpáticos del corazón, actuando el descenso de la VFC como signo del aumento del tono simpático y del descenso del tono parasimpático.[60] En este análisis se demostró que la VFC disminuía en días o semanas, provocando la hospitalización por el empeoramiento de la IC y apuntando a que el descenso de la VFC puede predecir la descompensación de la IC.[59] La idea de que la variación de la VFC monitorizada continuamente puede predecir el empeoramiento de la IC es atractiva, ya que encaja bien con nuestros conocimientos sobre los mecanismos que provocan el empeoramiento o la progresión de la IC, en concreto, la activación del sistema nervioso simpático.

La capacidad de los dispositivos implantables de monitorizar el estado de líquidos se basaba inicialmente en las variaciones de la impedancia intratorácica monitorizada. La impedancia eléctrica se puede determinar entre el generador y el electrodo del DAI que reside dentro del ventrículo derecho. Esencialmente, la impedancia eléctrica es la medición obtenida en todo el pulmón, desde la punta del electrodo hasta el generador (fig. 13-4). Como el agua conduce la electricidad mejor que el aire, el aumento de agua pulmonar se asocia al descenso de la impedancia eléctrica. Con esta técnica se puede evaluar la impedancia eléctrica muchas veces a lo largo del día, y después se puede representar gráficamente. El médico puede ajustar los umbrales de volumen del líquido en función de los síntomas del paciente, y se pueden revisar para determinar el estado de volumen. La evaluación clínica de las variaciones de la impedancia intratorácica ha demostrado su capacidad para predecir las hospitalizaciones por IC descompensada 10 a 14 días antes que el episodio.[61] Uno de estos dispositivos se ha comercializado tras ser aprobado por la FDA. Utilizando mediciones de impedancia intratorácica este dispositivo de TRC-DAI permite seguir de forma fiable las variaciones del volumen de los líquidos intratorácicos,[62] si bien en un estudio reciente se demostró que el índice de líquido derivado de las mediciones de la impedancia intratorácica tenía una sensibilidad y un valor predictivo positivo bajos en la predicción de las hospitalizaciones por IC en el período postimplante precoz.[63] En otro estudio de 335 pacientes con dispositivos de DAI o TRC-DAI la utilización de una herramienta diagnóstica implantable para medir la impedancia intratorácica con alerta sonora para el paciente no mejoró el resultado y, en realidad, aumentó las hospitalizaciones por IC y las visitas ambulatorias.[64]

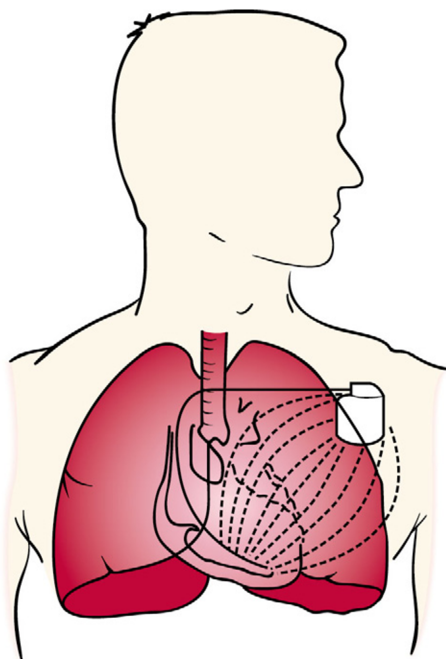


FIGURA 13-4 Diagrama que representa el concepto que explica la monitorización de la impedancia intratorácica en la insuficiencia cardíaca. Se hace pasar una corriente eléctrica desde la punta del electrodo situado en el ventrículo derecho hacia la «carcasa» o generador. Se puede medir la impedancia al flujo de electricidad a través del pulmón. El aumento de agua pulmonar se relaciona con el descenso de la impedancia, mientras que el descenso del agua pulmonar se manifiesta con el aumento de la impedancia intratorácica.

Se está investigando una nueva generación de dispositivos implantables para monitorización hemodinámica aún más sofisticados, que permiten el control cotidiano de las presiones de llenado ventriculares y de otros parámetros fisiológicos invasivos a los que, de otro modo, el médico no tendría acceso. Las primeras publicaciones hacen pensar que estamos ante una oportunidad importante para reducir las tasas de morbilidad en la IC (p. ej., los episodios de empeoramiento que requieren hospitalización) al utilizar estos dispositivos. En cada dispositivo varían las plataformas, los mecanismos y el lugar de implantación, y muchos de ellos son capaces de transmitir de forma segura la información hemodinámica directamente al médico, lo que facilita la respuesta terapéutica fácil y rápida ante las fluctuaciones clínicas. Uno de esos sistemas implantables de monitorización hemodinámica ha sido objeto de una extensa evaluación en estudios clínicos. La plataforma del sistema Chronicle es parecida a un sistema de marcapasos permanente con un solo electrodo y consiste en un generador programable colocado en la zona pectoral y un electrodo transvenoso de fijación pasiva en el tracto de salida del VD. Se ha demostrado que este dispositivo es seguro y eficaz para aportar cálculos precisos de la presión de llenado del VI y predecir los episodios de IC, como la visita al servicio de urgencias o la hospitalización en caso de empeoramiento de la IC.[65-67] No obstante, en el estudio Chronicle Offers Management to Patients with Advanced Signs and Symptoms of Heart Failure (COMPASS-HF), un ECA de 274 pacientes, la asistencia guiada mediante un monitor hemodinámico implantable no redujo significativamente los episodios totales relacionados con la IC en comparación con el mejor tratamiento médico.[67] En un análisis de subgrupos preespecificado de pacientes con IC y fracción de eyección conservada incluidos en el COMPASS-HF la adición de la asistencia guiada mediante un monitor hemodinámico implantable tampoco redujo las tasas de episodios de la IC.[68] Basándose en estos datos negativos, la FDA no aprobó el dispositivo Chronicle para el tratamiento de la IC.

Por otra parte, se ha investigado un sensor inalámbrico sin baterías ni electrodos como herramienta para el control remoto de la IC (fig. 13-5, *A*). Este monitor implantable de la presión (CardioMEMS) se asienta en una rama distal de la arteria pulmonar descendente a través de un cateterismo cardíaco derecho y permite la monitorización continua de la presión en las arterias pulmonares y de la frecuencia cardíaca. En un estudio en el que 550 pacientes con IC de clase III de la NYHA recibieron uno de estos dispositivos y fueron asignados aleatorizadamente a un grupo de datos abiertos (datos de la hemodinámica disponibles para el médico responsable) o de datos ocultos se demostró una reducción del 30% en las hospitalizaciones por IC con el tratamiento guiado por la hemodinámica en período de seguimiento de 6 meses (31 frente a 44%; HR: 0,7; IC al 95%: 0,6 a 0,84).[69] A pesar de estos resultados positivos, la FDA aún no ha aprobado el uso del dispositivo CardioMEMS para el control de la IC.

Otros sistemas permiten a los pacientes controlar ellos mismos la presión de llenado del VI del mismo modo que los diabéticos se controlan las concentraciones de glucosa mediante un glucómetro. El potencial de estos dispositivos de revolucionar el tratamiento de la IC es enorme, pero aún es objeto de investigación. Uno de estos dispositivos, el LAPTOP, se ha diseñado para obtener mediciones directas continuas de la presión auricular izquierda. Consta de un generador abdominal unido a un sensor situado en el tabique interauricular (fig. 13-5, *B*). Las mediciones del LAPTOP se correlacionan supuestamente con las mediciones invasivas de la presión de enclavamiento en el capilar pulmonar. Los resultados de un estudio observacional, en el que los pacientes utilizaron esta tecnología para controlar su propio tratamiento, demostraron una reducción significativa de los episodios de IC.[70] Actualmente, en el estudio Left Atrial Pressure Monitoring to Optimize Heart Failure Therapy (LAPTOP-HF) se están incluyendo pacientes con IC de clase III de la NYHA para probar la seguridad y eficacia de este dispositivo.[71]

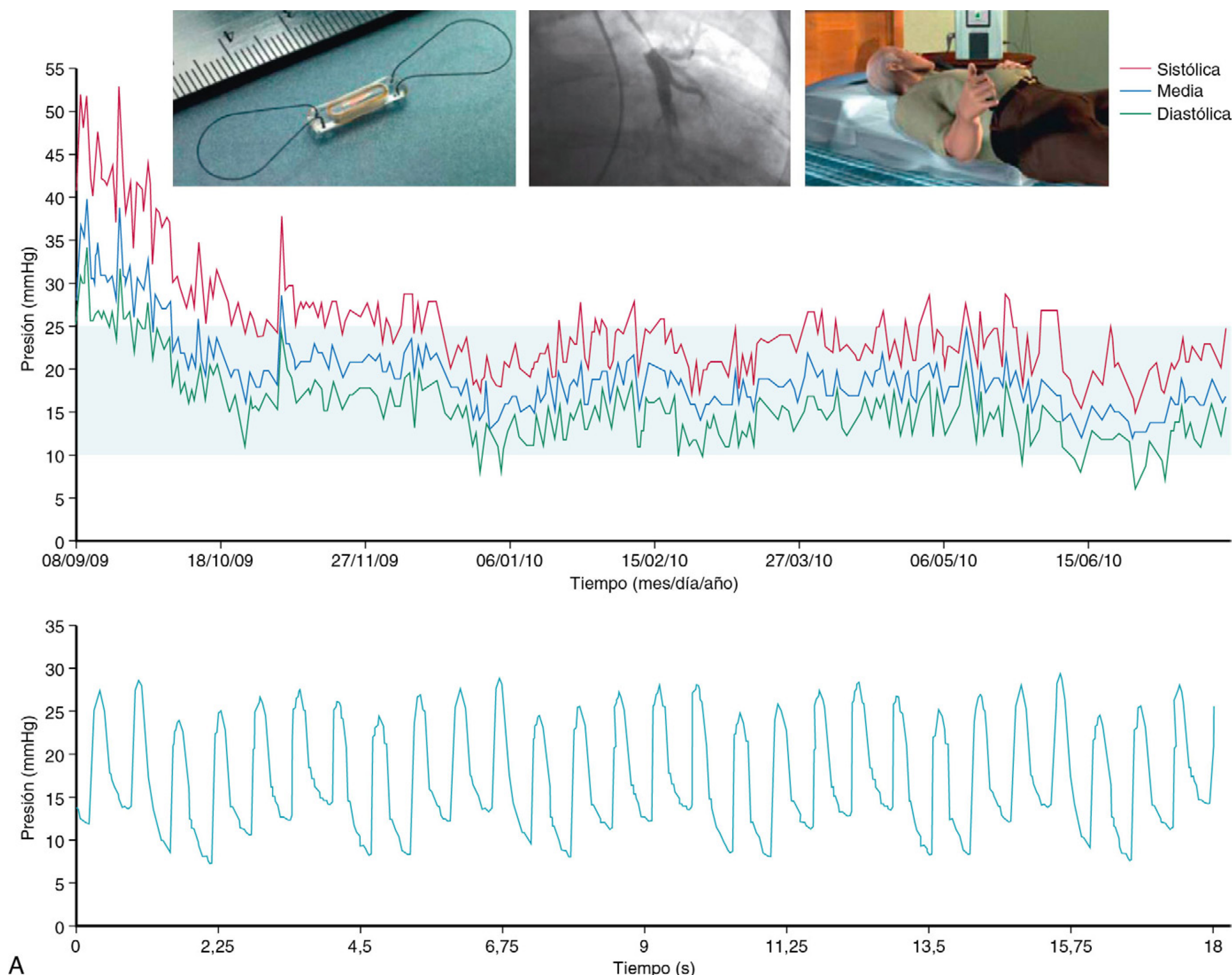


FIGURA 13-5 Nuevos monitores implantables de la hemodinámica. **A.** El sensor CardioMEMS *(parte superior izquierda)* se implanta a través de un catéter en una rama distal de la arteria pulmonar descendente *(parte superior media)*. Esta plataforma permite al paciente obtener mediciones de las presiones pulmonares en su domicilio *(parte superior derecha)* y transmitirlas a los médicos para su evaluación. Los datos se pueden transmitir en forma de tendencias generales *(zona media)* o como mediciones individuales de la presión *(parte inferior)*. (***A,*** *modificado con autorización de Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial.* Lancet *2011;377[9766]:658-666.*)

Direcciones futuras en los dispositivos implantables para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Hay varios tipos de dispositivos implantables en fase de evaluación para el tratamiento de la IC. En muchos sentidos, nos encontramos en la «era de los dispositivos» para el tratamiento de esta enfermedad. Un abordaje prometedor es la modulación de la contractilidad cardíaca (MCC)[72] mediante un dispositivo implantable que libera un impulso eléctrico intermitente en el corazón durante el período refractario absoluto ventricular. Aunque aún no se conoce con detalle el mecanismo de acción de este tratamiento en investigación, podría definirse como una forma de acondicionamiento eléctrico del corazón por el cual los cambios inducidos eléctricamente en el manejo de calcio en el miocito mejoran la contractilidad. Esta mejoría de la contractilidad se asocia a la reducción del consumo de oxígeno miocárdico, lo que indica la mejoría de la eficiencia del corazón.[72] Esta relación favorable entre la contractilidad y el trabajo miocárdicos se ha asociado a mejores resultados de otros tratamientos para la IC, como el TRC. La MCC también contribuye a revertir la remodelación del VI y a mejorar la fracción de eyección.[73] Y, aunque un estudio aleatorizado a gran escala que revisaba el efecto de la MCC en la IC moderada o grave con QRS estrecho y fracción de eyección menor del 35% no pudo demostrar la mejoría del umbral de ventilación anaerobia con respecto al mejor tratamiento médico,[74] en un análisis de subgrupos posterior se apuntó que, quizás, el beneficio puede limitarse a los pacientes con síntomas de clase III de la NYHA y una fracción de eyección mayor del 25%.[75] Otros dispositivos implantables para la IC se encuentran en fase de evaluación preclínica o clínica inicial, incluidos algunos estimuladores del nervio vagal y de la médula espinal.[76]

Resumen

El TRC ofrece un nuevo abordaje para pacientes con asincronía ventricular e IC moderada o grave. Una experiencia importante indica que se trata de un procedimiento seguro y eficaz. Los pacientes presentan una mejoría significativa de los síntomas clínicos y de varias mediciones de la situación funcional, la capacidad de ejercicio y los resultados. Además, se han demostrado también los efectos beneficiosos del TRC en la estructura y función de los ventrículos en varios estudios clínicos, así como el beneficio de la implantación profiláctica de un DAI en pacientes con IC, al menos en los que tienen enfermedad de clase II y III de la NYHA. Las tecnologías de monitorización implantable son prometedoras para mejorar tanto nuestra capacidad para evitar episodios de descompensación de la IC como la evolución natural de la enfermedad. Otros dispositivos en investigación pueden añadir otros beneficios al tratamiento de la IC.

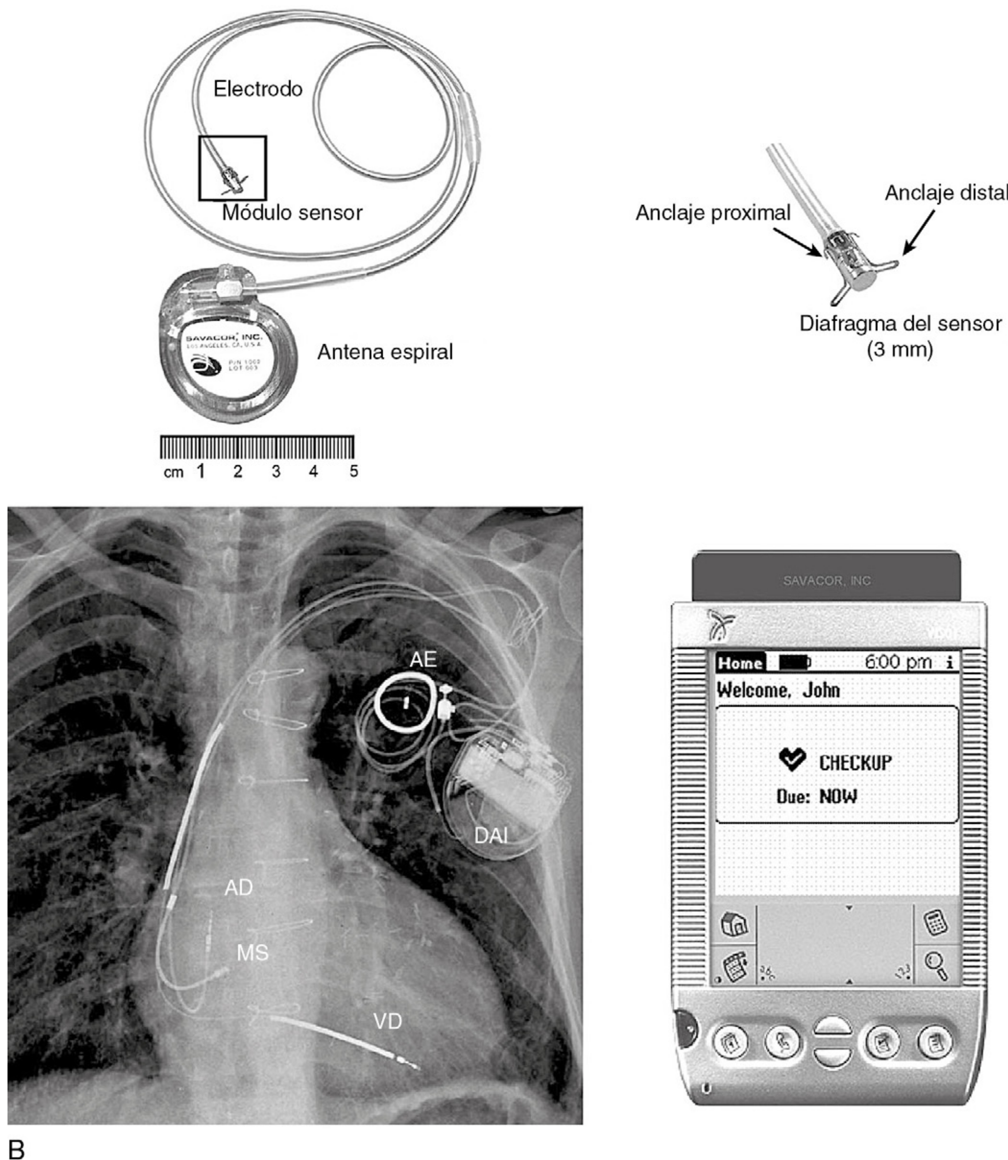


FIGURA 13-5 *(cont.)* **B.** Representación del sistema LAPTOP, incluido el electrodo sensor que se implanta por vía percutánea en el tabique interauricular y la antena espiral *(AE)* implantada en un bolsillo subcutáneo prepectoral. Debajo *(izquierda)* se muestra la radiografía de tórax de un paciente con el sistema LAPTOP y un sistema desfibrilador automático implantable de doble cámara junto al módulo asesor del paciente *(derecha)*, que se puede utilizar para comunicarse con el electrodo sensor. *AD,* aurícula derecha; *DAI,* desfibrilador automático implantable; *MS,* módulo sensor; *VD,* ventrículo derecho. *(**B,** modificado con autorización de Ritzema J, Troughton R, Melton I, et al. Physician-directed patient self-management of left atrial pressure in advanced chronic heart failure.* Circulation *2010;121[9]:1086-1095.)*

BIBLIOGRAFÍA

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure), developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation, endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112(12):e154-e235.
2. Sims DB, Garcia LI, Mignatti A, et al. Utilization of defibrillators and resynchronization therapy at the time of evaluation at a heart failure and cardiac transplantation center. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33(8):988-993.
3. Uretsky BF, Sheahan RG. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? *J Am Coll Cardiol* 1997;30(7):1589-1597.
4. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Saxon LA. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. *Circulation* 1993;88(6):2953-2961.
5. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* Jun 12 1999;353(9169):2001-2007.
6. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335(26):1933-1940.
7. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;337(22):1569-1575.
8. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(25):1882-1890.
9. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346(12):877-883.
10. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350(21):2151-2158.
11. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(3):225-237.
12. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994;344(8921):493-498.
13. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005;352(25):2581-2588.
14. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351(24):2481-2488.
15. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361(15):1427-1436.
16. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119(14):e391-e479.
17. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107(23):2932-2937.
18. Farwell D, Patel NR, Hall A, Ralph S, Sulke AN. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J* 2000;21(15):1246-1250.

19. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95(12):2660-2667.
20. Xiao HB, Brecker SJ, Gibson DG. Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1992;68(4):403-407.
21. Littmann L, Symanski JD. Hemodynamic implications of left bundle branch block. *J Electrocardiol* 2000;33(Suppl):115-121.
22. Saxon LA, Kerwin WF, Cahalan MK, et al. Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/contraction sequence in patients with depressed ventricular function. *J Cardiovascular Electrophysiol* 1998;9(1):13-21.
23. Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell JW, et al. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(5):1221-1227.
24. Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, Gibson DG. Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996;53(2):163-170.
25. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999;70(2):171-178.
26. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17(11 Pt 2):1974-1979.
27. Foster AH, Gold MR, McLaughlin JS. Acute hemodynamic effects of atrio-biventricular pacing in humans. *Ann Thorac Surg* 1995;59(2):294-300.
28. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, et al. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19(11 Pt 2):1748-1757.
29. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997;96(10):3273-3277.
30. Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(7):1825-1831.
31. Kass DA, Chen CH, Curry C, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999;99(12):1567-1573.
32. Gras D, Mabo P, Tang T, et al. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21(11 Pt 2):2249-2255.
33. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol* 1999;83(5B):130D-135D.
34. Auricchio A, Klein H, Spinelli J. Pacing for heart failure: selection of patients, techniques and benefits. *Eur J Heart Fail* 1999;1(3):275-279.
35. Gras D, Leclercq C, Tang AS, et al. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail* 2002;4(3):311-320.
36. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344(12):873-880.
37. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23(22):1780-1787.
38. Abraham WT. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *J Card Fail* 2000;6(4):369-380.
39. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346(24):1845-1853.
40. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289(20):2685-2694.
41. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(8):1454-1459.
42. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The CARE-HF study (CArdiac REsynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail* 2001;3(4):481-489.
43. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(15):1539-1549.
44. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. *J Card Fail* 2000;6(3):276-285.
45. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350(21):2140-2150.
46. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107(15):1985-1990.
47. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(23):1834-1843.
48. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361(14):1329-1338.
49. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363(25):2385-2395.
50. Tantengco MV, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(8):2093-2100.
51. Kindermann M, Hennen B, Jung J, et al. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol* 2006;47(10):1927-1937.
52. Baker CM, Christopher TJ, Smith PF, et al. Addition of a left ventricular lead to conventional pacing systems in patients with congestive heart failure: feasibility, safety, and early results in 60 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25(8):1166-1171.
53. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(4):734-743.
54. Dong K, Shen WK, Powell BD, et al. Atrioventricular nodal ablation predicts survival benefit in patients with atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2010;7(9):1240-1245.
55. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 Focused Update of ESC guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2010;31(21):2677-2687.
56. Shah RV, Lewis EF, Givertz MM. Epicardial left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy following failed coronary sinus approach. *Congest Heart Fail* 2006;12(6):312-316.
57. Yu CM, Wing-Hong Fung J, Zhang Q, Sanderson JE. Understanding nonresponders of cardiac resynchronization therapy: current and future perspectives. *J Cardiovascular Electrophysiol* 2005;16(10):1117-1124.
58. Shanks M, Delgado V, Ng AC, et al. Clinical and echocardiographic predictors of nonresponse to cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J* 2011;161(3):552-557.
59. Adamson PB, Smith AL, Abraham WT, et al. Continuous autonomic assessment in patients with symptomatic heart failure: prognostic value of heart rate variability measured by an implanted cardiac resynchronization device. *Circulation* 2004;110(16):2389-2394.
60. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998;98(15):1510-1516.
61. Yu CM, Wang L, Chau E, et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation* 2005;112(6):841-848.
62. Abraham WT, Compton S, Haas G, et al. Intrathoracic impedance vs daily weight monitoring for predicting worsening heart failure events: results of the Fluid Accumulation Status Trial (FAST). *Congest Heart Fail* 2011;17(2):51-55.
63. Conraads VM, Tavazzi L, Santini M, et al. Sensitivity and positive predictive value of implantable intrathoracic impedance monitoring as a predictor of heart failure hospitalizations: the SENSE-HF trial. *Eur Heart J* 2011;32(18):2266-2273.
64. van Veldhuisen DJ, Braunschweig F, Conraads V, et al. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. *Circulation* 2011;124(16):1719-1726.
65. Magalski A, Adamson P, Gadler F, et al. Continuous ambulatory right heart pressure measurements with an implantable hemodynamic monitor: a multicenter. 12-month follow-up study of patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2002;8(2):63-70.
66. Adamson PB, Magalski A, Braunschweig F, et al. Ongoing right ventricular hemodynamics in heart failure: clinical value of measurements derived from an implantable monitoring system. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(4):565-571.
67. Bourge RC, Abraham WT, Adamson PB, et al. Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure: the COMPASS-HF study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(11):1073-1079.
68. Zile MR, Bourge RC, Bennett TD, et al. Application of implantable hemodynamic monitoring in the management of patients with diastolic heart failure: a subgroup analysis of the COMPASS-HF trial. *J Card Fail* 2008;14(10):816-823.
69. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(9766):658-666.
70. Ritzema J, Troughton R, Melton I, et al. Physician-directed patient self-management of left atrial pressure in advanced chronic heart failure. *Circulation* 2010;121(9):1086-1095.
71. Left Atrial Pressure Monitoring to Optimize Heart Failure Therapy (LAPTOP-HF). NCT 01121107. www.ClinicalTrials.gov, January 2012.
72. Pappone C, Augello G, Rosanio S, et al. First human chronic experience with cardiac contractility modulation by nonexcitatory electrical currents for treating systolic heart failure: mid-term safety and efficacy results from a multicenter study. *J Cardiovascular Electrophysiol* 2004;15(4):418-427.
73. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2(12):1341-1349.
74. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J* Feb 2011;161(2):329-337, e321-322.
75. Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, et al. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *J Card Fail* 2011;17(9):710-717.
76. Cornelussen RN, Splett V, Klepfer RN, et al. Electrical modalities beyond pacing for the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev* 2011;16(3):315-325.

CAPÍTULO 14 Estrategias para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda descompensada

Michael M. Givertz y Wilson S. Colucci

La insuficiencia cardíaca (IC) es una causa frecuente de ingreso hospitalario, en especial en adultos mayores.[1] La mayoría de los pacientes hospitalizados por IC han sido diagnosticados previamente de IC, pero después han desarrollado una descompensación clínica y hemodinámica progresiva que es motivo del ingreso. Todos los pacientes ingresados en el hospital con IC deberían someterse a una evaluación clínica rápida de la estratificación del riesgo y para determinar el grado de elevación de las presiones de llenado cardíaco y la adecuación de la perfusión sistémica. Además, el tratamiento eficaz debería incluir una búsqueda minuciosa de los factores corregibles o reversibles. En casos seleccionados puede estar indicada la monitorización hemodinámica con un catéter en la arteria pulmonar (CAP), con el objetivo de iniciar y ajustar el tratamiento con inótropos positivos, vasodilatadores y diuréticos. Se deben especificar los objetivos clínicos y hemodinámicos del tratamiento, y se deben elegir los fármacos que permitan su cumplimiento. En caso de IC resistente al tratamiento, en candidatos seleccionados está indicado valorar la implantación de un dispositivo de asistencia ventricular (DAV) o el trasplante cardíaco. En cuanto a los casos con IC terminal que no son candidatos al DAV o al trasplante, son adecuadas estrategias que se centran en el control de los síntomas y la asistencia terminal.

Terminología

La *IC aguda descompensada* se ha definido como una IC con inicio de signos y síntomas relativamente rápidos que dan lugar a la hospitalización, a una consulta no programada o a visitas al servicio de urgencias. Un término más reciente, el *síndrome de IC aguda*, se define en términos más generales como una IC de nueva aparición o que empeora gradualmente o con rapidez, que requiere tratamiento urgente.[2] La mayoría de esos episodios son consecuencia del empeoramiento o la descompensación de la IC crónica. La *IC en estadio D*, definida en las directrices del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA),[3] designa a los pacientes con IC resistente al tratamiento que podrían ser candidatos a estrategias de tratamiento avanzadas más especializadas (p. ej., soporte circulatorio mecánico [SCM] o infusiones continuas de fármacos inótropos) o asistencia terminal (fig. 14-1).[4] Aproximadamente el 20% de las hospitalizaciones se deben a una IC de nueva aparición, también se denomina *IC aguda*, que puede deberse a un síndrome coronario agudo, hipertensión arterial no controlada o disfunción valvular aguda. El término *edema agudo de pulmón* es un término clínico que se utiliza para describir a los pacientes que se atienden con empeoramiento rápido de los síntomas asociados a los hallazgos físicos y radiológicos de congestión pulmonar, que se producen como consecuencia de la elevación aguda de la presión de enclavamiento en el capilar pulmonar.

Epidemiología

Se calcula que hay 5.700.000 adultos (2,4%) de 20 años de edad o mayor en EE. UU. que reciben tratamiento por una IC y cada año se diagnostican 620.000 casos nuevos.[5] La prevalencia de IC aumenta de forma espectacular con la edad, y se presenta en el 1-2% de las personas de 40 a 59 años y hasta en el 12% de las personas mayores de 80 años.[6] Se calculan unas tasas anuales por 1.000 habitantes de episodios nuevos de IC en varones de raza blanca de 15,2 casos en personas de 65 a 74 años, 31,7 para los que tienen de 75 a 84 años y 65,2 para los que tienen 85 años y mayores.[5] Entre 1979 y 2006 el número de altas por IC aumentó desde 390.000 a 1.100.000, un incremento del 182% (fig. 14-2).[6] Aproximadamente, el 80% de todos los ingresos por IC se refiere a pacientes mayores de 65 años. En consecuencia, la IC es el diagnóstico principal al alta en los beneficiarios del Medicare, con una duración media de la estancia de 5,3 días.[1] Las hospitalizaciones son frecuentes después del diagnóstico de IC en el entorno comunitario, son hospitalizados una vez el 83% de los casos y al menos cuatro veces el 43%.[7]

En el último decenio se han definido en registros de gran tamaño los datos demográficos y las enfermedades concomitantes asociados a la IC aguda descompensada (tabla 14-1). Aproximadamente, la mitad de los pacientes son mujeres y casi el 75% tiene antecedentes de IC. La hipertensión y la enfermedad arterial coronaria están presentes en más del 50% de los casos, y el 30% o más de los pacientes hospitalizados por IC solicitan asistencia médica con diabetes, fibrilación auricular y disfunción renal.

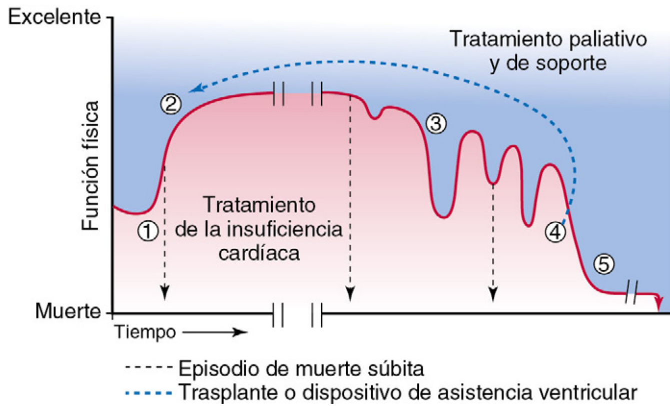


FIGURA 14-1 Evolución en el tiempo de la insuficiencia cardíaca sintomática. El paciente solicita asistencia médica con síntomas de insuficiencia cardíaca *(1)* y se inicia el tratamiento. La situación funcional estable *(2)* se mantiene durante un tiempo variable con el mejor tratamiento médico, pero después disminuye *(3)* con descompensaciones intermitentes que responden al tratamiento hospitalario o que terminan en muerte súbita *(línea negra discontinua)*. Después, aparece la insuficiencia cardíaca resistente *(4)* que requiere valorar un dispositivo de asistencia ventricular, trasplante cardíaco *(línea azul discontinua)* o cuidados terminales *(5)*. *(Tomado de Goodlin SJ. Palliative care in congestive heart failure.* J Am Coll Cardiol *2009;54:386.)*

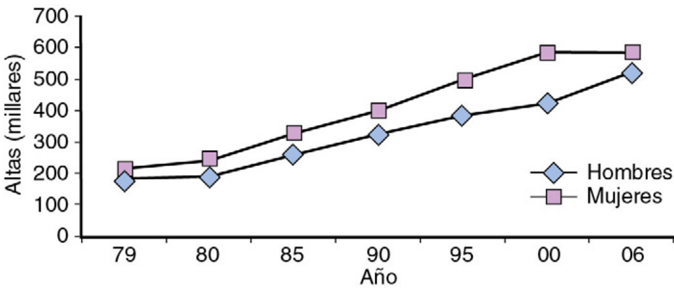


FIGURA 14-2 Altas hospitalarias por insuficiencia cardíaca según el sexo en EE. UU. entre 1979 y 2006. En los hombres *(rombos)*, el número de altas aumentó desde 180.000 por año en 1979 a 520.000 por año en 2006. En las mujeres *(cuadrados)*, el número de altas aumentó desde 210.000 por año en 1970 a 580.000 por año en 2006. *(Tomado de Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association.* Circulation *2010;121:e46.)*

TABLA 14-1 Datos demográficos y enfermedades asociadas en la insuficiencia cardíaca aguda descompensada

	ADHERE[9] (N = 107.920)	EHFS[8,41] (N = 11.327)	OPTIMIZE-HF[256] (N = 48.612)
Edad media (años)	75	71	73
Mujeres (%)	52	47	52
Insuficiencia cardíaca previa (%)	75	65	88
FEVI < 40% (%)	59	35	52
EAC (%)	57	68	46
Hipertensión (%)	72	53	71
Diabetes (%)	44	27	42
Fibrilación auricular (%)	31	43	31
Disfunción renal (%)	30	17	20

ADHERE, Acute Decompensated Heart Failure National Registry; *EAC,* enfermedad arterial coronaria; *EHFS,* Euro Heart Failure Survey; *FEVI,* fracción de eyección ventricular izquierda; *OPTIMIZE-HF,* Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure.

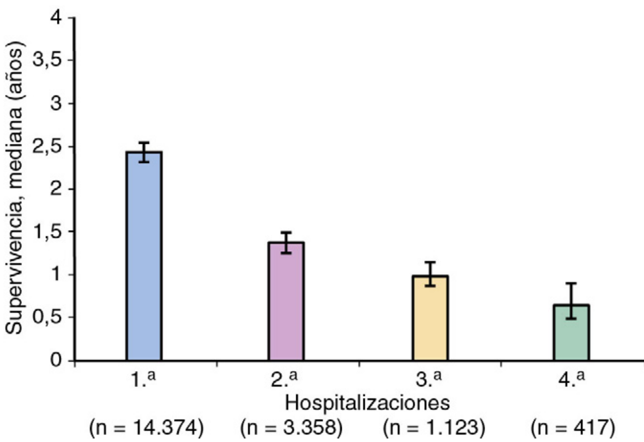


FIGURA 14-3 La repetición de las hospitalizaciones predice la mortalidad en la insuficiencia cardíaca. Mediana de supervivencia (tasa de mortalidad del 50%) y límites de confianza al 95% en pacientes con insuficiencia cardíaca después de cada hospitalización por esta causa. *(Tomado de Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure.* Am Heart J *2007;154:260.)*

El ingreso hospitalario por IC se asocia a malos resultados a corto y a largo plazo.[8] En el Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) se siguió la evolución de más de 107.000 hospitalizaciones por IC y se encontró una tasa de mortalidad intrahospitalaria del 4%.[9] En la EuroHeart Survey, con más de 11.000 ingresos, el 6,9% de los pacientes falleció durante una hospitalización por IC.[8] En los estudios comunitarios, las tasas brutas de mortalidad después de la hospitalización por IC varían entre el 8 y el 14% a 30 días y aumentan hasta el 26 al 37% a 1 año.[10] En cuanto a los supervivientes, el reingreso por IC es frecuente y varía desde el 20 al 25% a 60 días y aumenta hasta casi el 50% a 6 meses.[11,12] El riesgo de muerte aumenta con cada ingreso posterior. En una cohorte canadiense de más de 14.000 pacientes, la mediana de la supervivencia después de la primera, segunda, tercera y cuarta hospitalización por IC fue de 2,4, 1,4, 1 y 0,6 años, respectivamente (fig. 14-3).[13]

Como consecuencia de los costes médicos directos, la discapacidad y la pérdida de empleo, la IC tiene un impacto económico enorme en el sistema sanitario estadounidense. En 2003 se gastaron 3.600 millones de dólares (5.456 dólares por alta) en los beneficiarios del Medicare para el tratamiento intrahospitalario de la IC.[14] Entre 2000 y 2007 los costes medios para el Medicare por paciente para la asistencia de la IC en los últimos 6 meses de vida aumentaron en un 26%, desde 28.766 hasta 36.216 dólares; las enfermedades renales o pulmonares crónicas fueron los factores predictivos independientes de costes más altos.[15] En 2010, el coste total directo e indirecto estimado de la IC en EE. UU. fue de 39.200 millones de dólares.[6] Especialmente importante es que los centros que atienden a un gran número de casos con IC demuestran mejoras de la calidad de la asistencia y de los resultados, pero con costes más altos, en comparación con los hospitales que atienden a un menor número de casos.[16]

Fisiopatología

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida frente a conservada

En los pacientes con función sistólica reducida (es decir, fracción de eyección < 40%) la IC refleja una anomalía de la función contráctil, en la que la relación presión/volumen telesistólicos se desplaza hacia abajo. El volumen telesistólico, el volumen telediastólico y la presión telediastólica aumentan, y las presiones de llenado telediastólicas elevadas se transmiten a la circulación venosa pulmonar dando lugar a los signos y síntomas de congestión pulmonar. En algunos pacientes, presiones de llenado elevadas en el lado derecho provocan congestión venosa sistémica y hepática, provocando los síntomas de molestias abdominales. La disfunción contráctil puede ser consecuencia de daños tanto directos como indirectos en el miocardio, incluida la pérdida de miocitos después del infarto de miocardio (IM), la sobrecarga crónica de volumen o presión, la exposición a toxinas, como alcohol o doxorrubicina, o una afectación primaria del miocardio, como una miocardiopatía dilatada idiopática. El descenso de la contractilidad da lugar al descenso del volumen por latido, lo que provoca los síntomas del descenso del gasto cardíaco.

Hasta el 50% de los pacientes ingresados en el hospital por IC tienen una función sistólica ventricular izquierda (VI) normal o casi normal (v. tabla 14-1) y se supone que tienen una anomalía de la función diastólica.[17] La relación entre presión/volumen telediastólicos puede desplazarse hacia abajo, reflejando el deterioro del llenado ventricular. La congestión vascular pulmonar y venosa sistémica es consecuencia del aumento de las presiones telediastólicas ventriculares izquierda y derecha, respectivamente. La disfunción diastólica puede deberse al deterioro de la relajación precoz, del aumento de la rigidez de la cavidad o de ambos,[18] y con frecuencia se asocia a hipertensión y anomalías de la distensibilidad vascular.[19] La inadaptación de la regulación del volumen también puede contribuir a la IC con fracción de eyección conservada y los datos indican que la expansión de volumen, la disfunción renal y la anemia tienen una gran importancia en la progresión de la enfermedad en los ancianos hipertensos.[20] Las causas subyacentes más frecuentes de la IC con fracción de eyección conservada comprenden la isquemia e hipertrofia del VI, pero las miocardiopatías restrictivas, infiltrantes o hipertróficas son menos frecuentes.[21]

Se ha intentado promover la estandarización en la práctica, proponiéndose criterios diagnósticos específicos para la IC con fracción de eyección conservada, denominada inicialmente como *IC diastólica*.[22] Sin embargo, es importante recordar que la IC con fracción de eyección reducida y la IC con fracción de eyección conservada no son entidades mutuamente excluyentes. Aunque la utilización de términos más antiguos, como la *IC sistólica* y *diastólica,* subrayaba el mecanismo fisiopatológico predominante que actuaba en cada paciente, muchos, si no la mayoría de los pacientes con IC presentan anomalías tanto en la sístole como en la diástole. Por ejemplo, en los pacientes con miocardiopatía isquémica la IC con fracción de eyección reducida se debe tanto a la pérdida crónica de miocardio como consecuencia del infarto como a la pérdida aguda de la contractilidad como consecuencia de la isquemia. La disfunción diastólica se debe al descenso de la distensibilidad causada por la fibrosis crónica de reemplazo y a la reducción aguda de la distensibilidad debida a la isquemia.

Desde el punto de vista del mecanismo de acción, los estudios que utilizan monitores de hemodinámica implantables han permitido demostrar que la elevación de las presiones diastólicas tienen una importancia esencial en la fisiopatología subyacente de la descompensación aguda en pacientes con fracción de eyección reducida o conservada.[23] Más aún, para los objetivos del tratamiento intrahospitalario se aplican a menudo principios parecidos a los pacientes con independencia de la fracción de eyección. Aunque la mayor parte de las herramientas diagnósticas y estrategias de tratamiento aprobadas han sido validadas en pacientes con fracción de eyección reducida, en los estudios recientes de la IC aguda se ha pretendido incluir a una población más heterogénea.[24] En el registro nacional ADHERE la tasa de mortalidad intrahospitalaria fue menor en los pacientes con fracción de eyección conservada (2,8 frente a 3,9%), si bien la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la duración total de la estancia fueron parecidas.[25] En el estudio Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) los pacientes con una fracción de eyección del 40% o mayor también tenían duraciones parecidas de la estancia y tasas de mortalidad intrahospitalaria más bajas (2,9 frente a 3,9%), sin diferencias en las tasas de muerte o rehospitalización a 60 o 90 días.[26] En el capítulo 12 y en otros lugares pueden encontrarse comentarios más completos sobre la IC con fracción de eyección conservada.[27]

Mecanismos compensadores a corto plazo

En presencia de una anomalía primaria de la función contráctil, el corazón depende de varios mecanismos compensadores para mantener el gasto cardíaco y la perfusión de órganos vitales adecuados (Braunwald, v. capítulo 25). A corto plazo, el rendimiento ventricular puede mantenerse dentro de límites normales al aumentar la precarga: cuanto mayor sea la precarga, mayor será la fuerza de la contracción ventricular y mayor será el volumen por latido. No obstante, el mecanismo de Frank-Starling representa una ventaja solo si la relación entre la precarga y la contractilidad es positiva. Aunque esta afirmación puede ser cierta en caso de isquemia aguda con dimensiones normales de las cavidades, la curva de función ventricular puede ser plana con volúmenes diastólicos más altos en la IC sistólica crónica asociada a dilatación del VI (fig. 14-4, *A*). El aumento del llenado puede aumentar poco el gasto cardíaco y una nueva elevación de las presiones telediastólicas puede aumentar el estrés parietal, disminuir la perfusión subendocárdica y empeorar la insuficiencia mitral. En los estudios hemodinámicos en pacientes con IC aguda descompensada se ha demostrado que se pueden conseguir volúmenes por latido máximos si se reduce la presión de enclavamiento en el capilar pulmonar (PECP) en el intervalo normal con vasodilatadores parenterales (fig. 14-4, *B*) y diuréticos.[28] Esta mejoría de la función ventricular puede deberse en gran parte a la reducción de la insuficiencia mitral o tricúspide secundarias, que a menudo complica la miocardiopatía dilatada isquémica o no isquémica pero que también puede reflejar la mejoría del aporte y la demanda de oxígeno del miocardio.

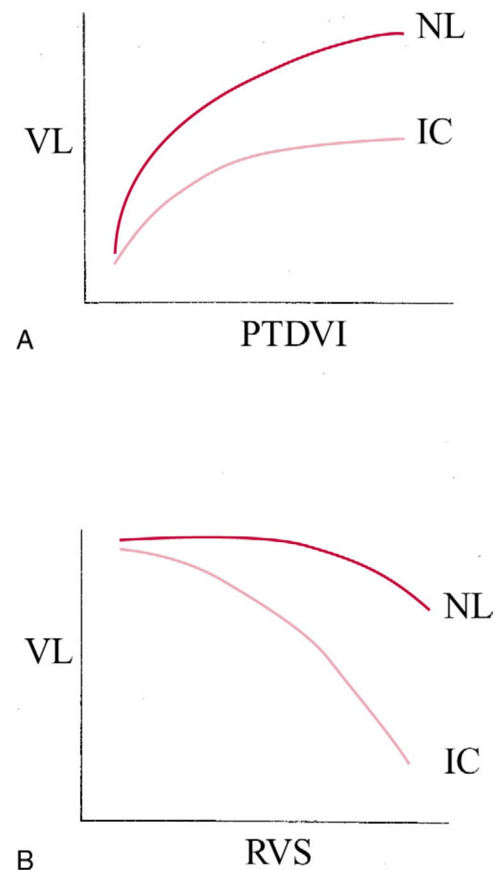


FIGURA 14-4 Efectos de la precarga y la poscarga en el gasto cardíaco/volumen por latido en pacientes con función sistólica ventricular izquierda normal *(NL)* y disminuida *(IC)*. **A.** La curva de función ventricular en pacientes con IC puede ser plana con las presiones de llenado más altas. Por tanto, es posible que un nuevo incremento de la presión telediastólica ventricular izquierda *(PTDVI)* no modifique el volumen por latido *(VL)*. **B.** Por el contrario, la reducción de la resistencia vascular sistémica *(RVS)* mediante el tratamiento vasodilatador puede provocar un incremento significativo del VL.

Además de las alteraciones que se producen en cada latido en la función contráctil determinadas por el mecanismo de Frank-Starling, la estabilización a corto plazo del gasto cardíaco o la presión arterial puede conseguirse mediante la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y sistema nervioso simpático. El descenso de la presión de perfusión detectada por los receptores del seno carotídeo y el arco aórtico provoca el aumento de la actividad del sistema simpático y el descenso del sistema nervioso parasimpático. Las consecuencias del aumento de las catecolaminas circulantes durante la descompensación cardíaca consisten en aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad para aumentar el gasto cardíaco, vasoconstricción sistémica para aumentar la precarga y mantener la presión sistólica y para redistribuir el flujo sanguíneo lejos de la piel y el lecho esplácnico hacia el corazón y el sistema nervioso central. La activación del SRAA actúa junto al aumento de la actividad simpática para mantener la presión arterial. Las concentraciones elevadas de la angiotensina II circulante provocan vasoconstricción sistémica y expansión de volumen intravascular, y este último efecto aumenta a su vez la secreción de la aldosterona por la corteza suprarrenal y retención de sodio y agua por el riñón. La elevación de las concentraciones circulantes de arginina vasopresina[29]

y endotelina[30] también puede contribuir a la expansión de volumen y a la vasoconstricción en la IC aguda descompensada. En respuesta al aumento de la presión y el volumen intracardíacos se segregan los péptidos natriuréticos auricular y tipo B desde las cavidades cardíacas, y actúan como hormonas contrarreguladoras al provocar vasodilatación, diuresis, natriuresis y antagonismo de aldosterona y endotelina.

Lesión del miocardio

Las concentraciones circulantes de troponina cardíaca aumentan en el suero de los pacientes con IC avanzada[31] y pueden aumentar aún más durante los episodios de descompensación aguda en ausencia de isquemia.[32] Más aún, las troponinas cardíacas elevadas predicen los resultados adversos a corto plazo, incluido el empeoramiento de la IC y la mortalidad intrahospitalaria, con independencia de la isquemia (fig. 14-5).[33] Incluso los pacientes con concentraciones negativas de troponina en el momento del ingreso pueden desarrollar concentraciones positivas a lo largo del mismo y la conversión de troponina predice resultados peores a los 60 días, que no son significativamente diferentes del riesgo atribuido a una troponina positiva en el momento inicial.[34] Estas observaciones clínicas plantean la posibilidad de que los síndromes agudos de IC se asocien a una pérdida acelerada de los miocitos cardíacos que, a su vez, contribuye a la remodelación ventricular y a la progresión de la enfermedad.[32] Los mecanismos que explican la pérdida de miocitos son la necrosis y la apoptosis. Además de la isquemia, hay varios estímulos apoptóticos activos en caso de descompensación aguda, como son el estrés oxidativo, la tensión mecánica y las neurohormonas (p. ej., noradrenalina y angiotensina).

Factores precipitantes más frecuentes de la insuficiencia cardíaca

Los pacientes con IC pueden estar asintomáticos o levemente sintomáticos, ya sea porque el deterioro cardíaco es leve o porque los mecanismos compensadores ayudan a equilibrar o normalizar la función cardíaca. Los síntomas de IC que requieren el ingreso hospitalario pueden desarrollarse cuando uno o más factores precipitantes aumentan la carga de trabajo cardíaca y alteran el equilibrio a favor de la descompensación (cuadro 14-1). Se pueden identificar factores específicos en el 50 al 90% de los ingresos y a menudo se pueden corregir.[35,36] En una publicación del estudio piloto Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVED) las causas de reagudización de la IC identificadas con mayor frecuencia consisten en una ingesta excesiva de sal en el 22% de los casos, otro trastorno no cardíaco en el 20%, arritmias en el 13% e infecciones de vías respiratorias altas en el 11%.[36] En el registro OPTIMIZE-HF se identificaron uno o más factores precipitantes en el 61% de los pacientes, siendo la neumonía (15%), la isquemia (15%) y la arritmia (14%) los más frecuentes.[35]

En un estudio de 435 pacientes con ingreso no programado a un hospital urbano con el diagnóstico de IC, el dolor torácico agudo y el incumplimiento con la medicación o la dieta fueron los factores precipitantes en el 33 y el 21% de los casos, respectivamente.[37] La tasa de incumplimiento con los medicamentos para la IC es particularmente alta en los ancianos,[38] si bien ha ido mejorando ligeramente con el tiempo.[39] A pesar del perfil de riesgo más alto, los pacientes que incumplen el tratamiento tienen tasas de mortalidad intrahospitalaria menores y una estancia más breve,[40] lo que indica que puede ser más sencillo lograr la estabilidad clínica al restituir el sodio o la restricción de líquido y reiniciar el tratamiento médico. Si no se pueden tomar los medicamentos prescritos para la IC y cumplir con las restricciones alimentarias se provoca progresivamente la retención de líquido y el empeoramiento de la congestión, sin embargo, el tratamiento inadecuado no es siempre consecuencia del incumplimiento de los pacientes. La infrautilización médica de los inhibidores del SRAA y los β-bloqueantes en pacientes con IC está de sobra documentada.[41] Asimismo, se puede retirar la digoxina debido a las dudas que plantean los efectos secundarios[42] o puede reducirse la dosis de los diuréticos cuando empeora la función renal,[43] con lo que se precipitaría la hospitalización por IC.

Las arritmias cardíacas son frecuentes en los pacientes con IC y precipitan o reagudizan a menudo los episodios de descompensación moderada o grave.[44] La fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida eleva las presiones auriculares y reduce aún más el gasto cardíaco en un paciente con reserva sistólica basal limitada.[45,46] En pacientes con cardiopatía isquémica la taquicardia puede inducir o intensificar la isquemia y puede empeorar la función sistólica o la diastólica, o ambas, aumentando las demandas miocárdicas de oxígeno. Además, en ocasiones una taquicardia regular con complejo estrecho puede interpretarse erróneamente como de origen sinusal, cuando en realidad estamos en presencia del aleteo auricular o de una taquicardia por reentrada en el nódulo auriculoventricular. En algunos casos, las arritmias auriculares pueden ser la causa principal de una miocardiopatía mediada por la taquicardia, reversible con el tratamiento antiarrítmico eficaz o con ablación mediante radiofrecuencia.[47] Las arritmias auriculares de nueva aparición justifican la evaluación de la función tiroidea, en particular en los ancianos.

Aunque menos frecuente que las arritmias auriculares, la taquicardia ventricular sostenida o paroxística no mantenida asociada a menudo al tratamiento con desfibrilador automático implantable (DAI) puede precipitar el ingreso en el hospital en un paciente con deterioro de la función del VI.[48] En los pacientes con IC y fracción de eyección reducida o conservada las bradiarritmias sintomáticas pueden deberse a la disfunción intrínseca del nódulo sinusal o auriculoventricular, a reacciones adversas medicamentosas o a las anomalías de electrólitos (p. ej., hiperpotasemia). El reconocimiento temprano y el tratamiento agresivo de las arritmias cardíacas pueden ser fundamentales para alcanzar el objetivo de la recompensación, sin embargo, habría que recordar que, además de precipitar la IC, las arritmias pueden deberse a la IC o pueden ser consecuencia de los efectos proarrítmicos de los fármacos utilizados para el tratamiento de la IC. Aunque no es propiamente una arritmia, la asincronía ventricular inducida por la estimulación del ventrículo derecho (VD) con marcapasos se asocia al aumento del riesgo de hospitalización por IC y fibrilación auricular y justifica valorar la estimulación biventricular con marcapasos.[49]

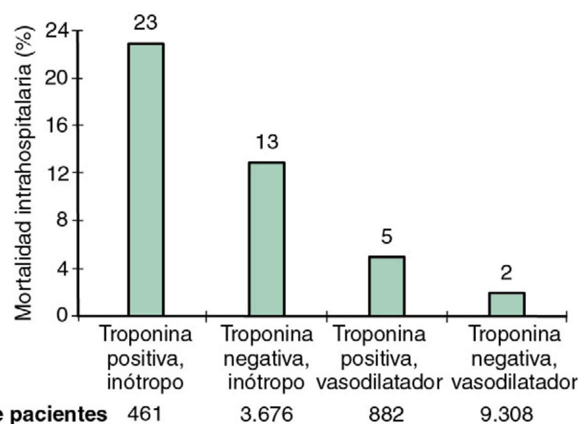


FIGURA 14-5 Mortalidad según el tipo de tratamiento y el estado de troponina. Mortalidad intrahospitalaria en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada incluidos en el registro ADHERE estratificados en función del estado basal de troponina y del tratamiento intrahospitalario con un inótropo o un vasodilatador por vía intravenosa. *(Tomado de Peacock WF 4th, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure.* N Engl J Med *2008;358:2117.)*

Cuadro 14-1 Factores potencialmente reversibles que contribuyen a la descompensación aguda de los pacientes con insuficiencia cardíaca

- Isquemia miocárdica
- Hipertensión no controlada
- Taquiarritmias o bradiarritmias
- Incumplimiento de la medicación o la restricción de sal y líquido
- Consumo importante de alcohol
- Hipoxia periódica (p. ej., como consecuencia de la apnea del sueño, EPOC)
- Anemia
- Enfermedad vírica reciente
- Medicamento no cardíaco que provoca retención de líquido (p. ej., AINE o pregabalina)
- Lesión renal aguda o empeoramiento de la función renal con resistencia a diuréticos
- Hipertiroidismo

AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; *EPOC,* enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La isquemia o el IM deben considerarse como los posibles factores precipitantes, no solo en pacientes con cardiopatía isquémica conocida que acuden con IC, pero también en pacientes con otras formas de enfermedad cardíaca. Por ejemplo, los pacientes con IC previa secundaria a hipertensión arterial o a una cardiopatía valvular pueden estar bien compensados hasta que desarrollan angina inestable o un síndrome coronario agudo. Por su parte, los diabéticos con isquemia o infarto silentes también solicitan asistencia médica cuando tienen una IC insidiosa.[50] La infección es otra causa precipitante frecuente de IC. En un estudio, el 11% de los pacientes con reagudización de la IC tenía neumonía.[36] Las infecciones víricas habituales, como la gripe A y el virus sincitial respiratorio (VSR),[51] también pueden causar el deterioro de la función ventricular de aguda a crónica y precipitar el ingreso con IC aguda descompensada. Se desconoce si la infección vírica directa, la inflamación o la disfunción del miocardio secundaria a las citocinas circulantes o locales son importantes en tales casos. En las directrices se recomienda que todos los pacientes que tengan síntomas actuales o previos de IC se vacunen cada año contra la gripe,[3] una medida que ha demostrado ser segura y eficaz reduciendo el riesgo de hospitalización por neumonía y muerte,[52,53] especialmente en los pacientes mayores.

Las enfermedades asociadas frecuentes en pacientes con IC que pueden reagudizar los síntomas que provocan la hospitalización son la hipertensión arterial no controlada y la anemia. Además, el desarrollo de una lesión renal aguda o el empeoramiento de la función renal con o sin resistencia a diuréticos (véase síndrome cardiorrenal, más adelante) pueden alterar aún más la capacidad de excretar sodio o agua libre de los pacientes con IC y, por tanto, reagudizan la retención de líquido.[54,55] Otros posibles pacientes corregibles que contribuyen a la descompensación aguda en la IC son el consumo excesivo de alcohol[56,57] y los medicamentos que disminuyen la función miocárdica (β-bloqueantes o amiodarona) o provocan retención de sal y agua (antiinflamatorios no esteroideos, tiazolidinedionas o pregabalina).[58-60] Es esencial buscar estas y otras causas precipitantes menos frecuentes, como el hipertiroidismo o la embolia de pulmón, en los pacientes que ingresan en el hospital con IC porque puede no reconocerse que tales afecciones también provocan IC resistente o recurrente.

Tratamiento general

Evaluación inicial del paciente

Con independencia de la etiología o los factores precipitantes subyacentes, los pacientes ingresados en el hospital para el tratamiento de la IC pueden presentar un deterioro hemodinámico, incluido el desarrollo del shock cardiógeno. Por lo tanto, debe obtenerse una evaluación rápida del estado circulatorio y el ritmo cardíaco en la cama del enfermo, y también del estado de isquemia, antes de revisar el historial médico o los estudios diagnósticos. Además de descartar el síndrome coronario agudo que puede requerir revascularización o trombólisis urgentes, deben buscarse indicios de una elevación importante de las presiones de llenado intracardíacas o de una perfusión sistémica inadecuada. En casos seleccionados puede ser necesario iniciar el tratamiento inótropo positivo o vasopresor antes de obtener otros datos diagnósticos o mediciones hemodinámicas invasivas. No obstante, en la mayoría de los pacientes que están clínicamente más estables será pertinente revisar todos los antecedentes médicos y la exploración física detallada puede aportar información importante sobre la causa subyacente y los factores precipitantes agudos de la IC, además de los objetivos adecuados del tratamiento.

Estratificación del riesgo

La información clínica obtenida en el momento del ingreso por IC ayuda a predecir los resultados durante la hospitalización y después del alta. Chin y Goldman[61] fueron los primeros en determinar el riesgo de una complicación mayor o la muerte en 435 pacientes ingresados en un hospital universitario urbano por empeoramiento de la IC. Dos tercios de los casos tenían antecedentes de IC. En comparación con los que tenían IC de nueva aparición, los pacientes eran mayores y tenían más enfermedades asociadas, una fracción de eyección VI menor (FEVI) y una presión arterial inicial menor. En un análisis multifactorial, los factores predictivos independientes de la muerte o complicaciones mayores intrahospitalarias observadas en el momento del ingreso fueron la presión sistólica menor de 90 mmHg, la frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones/min, el sodio sérico menor o igual a 135 mEq/l y alteraciones isquémicas nuevas verificadas en el electrocardiograma.

TABLA 14-2 Estratificación del riesgo de mortalidad intrahospitalaria en el registro ADHERE

BUN ≥ 43 mg/dl	PAS < 115 mmHg	CREATININA ≥ 2,75 mg/dl	TASA DE MORTALIDAD (%)
–	–	–	2,3
+	–	–	5,7
–	+	–	5,7
+	+	–	13,2
+	+	+	19,8

ADHERE, Acute Decompensated Heart Failure National Registry; *BUN,* nitrógeno ureico en sangre; *PAS,* presión arterial sistólica; –, ausente; +, presente.
Modificado de Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005;293:572.

Utilizando los datos del registro ADHERE, Fonarow et al.[9] intentaron desarrollar una herramienta práctica en la cabecera del enfermo para estratificar el riesgo de los pacientes con IC aguda descompensada. Las cohortes de cálculo y validación, compuestas por más de 65.000 registros de pacientes, se sometieron a un análisis de árbol de clasificación y regresión (CART) para identificar factores predictivos de la mortalidad intrahospitalaria. Basándose en este análisis empírico, el factor predictivo de mortalidad aislado mejor fue una concentración elevada de nitrógeno ureico en sangre (BUN) de 43 mg/dl o mayor en el momento del ingreso, seguida por una presión sistólica menor de 115 mmHg y creatinina sérica de 2,75 mg/dl o mayor. Un árbol de riesgos simples permitió identificar grupos de pacientes con tasas de mortalidad que varían del 2,3 al 19,8% (tabla 14-2). De igual modo, los investigadores del OPTIMIZE-HF desarrollaron un nomograma de predicción del riesgo basado en los datos obtenidos con 48.612 ingresos por IC. Los factores predictivos multivariables de mortalidad son la edad, la frecuencia cardíaca, la presión sistólica, el sodio, la creatinina, la IC como causa principal de hospitalización y presencia o ausencia de disfunción sistólica del VI (tabla 14-3, fig. 14-6).[62] Otros factores predictivos clínicos y analíticos de resultados adversos obtenidos en el momento del ingreso hospitalario son presencia de congestión,[63] descenso de la FEVI,[25] etiología isquémica,[64,65] anemia,[66,67] concentraciones elevadas del péptido natriurético[68,69] y troponinas cardíacas positivas.[31,33]

Evaluación clínica de las presiones de llenado intracardíacas

La mayoría de las hospitalizaciones por IC aguda descompensada se deben a congestión y no a bajo gasto cardíaco.[8,70] Aunque la congestión es a menudo evidente con facilidad en los pacientes con IC *de novo* o aguda, la elevación importante de las presiones de llenado puede ser infravalorada en los pacientes con IC crónica.[71] En un estudio de pacientes con IC sin edema se detectó hipervolemia no diagnosticada en el 65% de los casos y reducción de la supervivencia predicha.[72] En estudios recientes que usan monitores implantables de hemodinámica se demostró que las presiones de llenado cardíaco aumentan gradualmente a lo largo de días y semanas antes del ingreso por IC, con manifestación tardía de los signos y síntomas o incluso no se aprecian nunca.[73] El aumento de la capacidad del drenaje linfático pulmonar que se produce como consecuencia de la congestión pulmonar crónica puede provocar situaciones clínicas en las que se toleran PECP mayores de 30 a 35 mmHg. Por el contrario, es frecuente encontrar antecedentes de disnea de esfuerzo en pacientes con IC y carece de la especificidad para detectar presiones de llenado cardíaco elevadas. Los mecanismos alternativos de la disnea incluyen el descenso de la función pulmonar, aumento del estímulo ventilador y cansancio de los músculos respiratorios.[74] No resulta sorprendente que los investigadores no han podido demostrar una estrecha correlación entre síntomas o tolerancia al ejercicio y mediciones del rendimiento del VI en reposo en pacientes con IC. No obstante, la disnea con esfuerzos mínimos o en reposo, incluidas la ortopnea y la disnea paroxística nocturna, son las claves más específicas de la historia relacionadas con el aumento de las presiones de llenado izquierdas en pacientes con insuficiencia conocida del VI. En pacientes con IC biventricular las molestias abdominales, la

TABLA 14-3 Nomograma de predicción del riesgo de mortalidad intrahospitalaria

PARÁMETRO	PUNTUACIÓN	PARÁMETRO	PUNTUACIÓN
Edad (años)		110	10
20	0	120	8
25	2	130	6
30	3	140	4
35	5	150	2
40	6	160	0
45	8	**Sodio (mEq/l)**	
50	9	110	13
55	11	115	11
60	13	120	9
65	14	125	7
70	16	130	4
75	17	135	2
80	19	140	0
85	20	145	2
90	22	150	4
95	24	160	8
Frecuencia cardíaca (lpm)		165	10
65	0	170	12
70	1	**Creatinina sérica (mg/dl)**	
75	1	0	0
80	2	0,5	2
85	3	1	5
90	4	1,5	7
95	4	2	10
100	5	2,5	12
105	6	3	15
110	6	3,5	17
PAS (mmHg)		**Causa de ingreso principal**	
50	22	Insuficiencia cardíaca	0
60	20	Otras	3
70	18	**Disfunción sistólica ventricular izquierda**	
80	16	No	0
90	14	Sí	1
100	12		

Tomado de Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OTPIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:347.

saciedad precoz, las náuseas y vómitos y la anorexia indican el aumento de las presiones de llenado del corazón derecho. Además, las variaciones de los síntomas iniciales de cada paciente pueden apuntar al empeoramiento de la IC clínicamente importante.

Los estertores son signos relativamente específicos, pero insensibles de la congestión vascular pulmonar. En una serie de pacientes con IC crónica y fracción de eyección reducida se detectaron estertores en solo el 60% de los casos con PECP elevada.[75] No obstante, también se detectaron estertores en el 16% de los pacientes con PECP normal, y pueden deberse a una enfermedad pulmonar o pleural coexistente. En los dos registros ADHERE y OPTIMIZE-HF se detectaron estertores aproximadamente en dos tercios de los casos con IC aguda descompensada.[25,26] Los signos del aumento de las presiones de llenado derechas, incluidos la distensión venosa yugular, la ascitis y el edema periférico, son indicadores fiables en general del aumento de las presiones de llenado izquierdas.[76] No obstante,

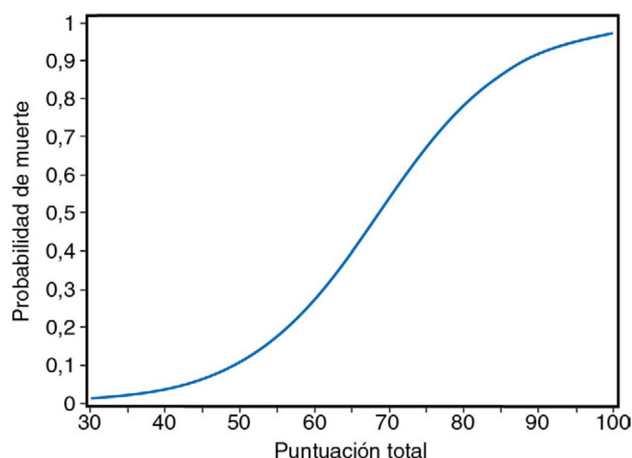


FIGURA 14-6 Riesgo de mortalidad intrahospitalaria en función de la puntuación de predicción del riesgo en el nomograma que se muestra en la tabla 14-3. *(Tomado de Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: Insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure [OPTIMIZE-HF].* J Am Coll Cardiol *2008;52:347.)*

en situaciones clínicas específicas, como el infarto ventricular derecho o la embolia de pulmón, la distensión venosa yugular puede aparecer sin signos de congestión izquierda. Los datos más recientes también indican el desequilibrio entre las presiones cardíacas derechas e izquierdas hasta en un tercio de los pacientes con IC aguda.[77] La importante variabilidad interobservadores respecto al alcance de la elevación venosa yugular limita aún más su utilidad en la cama del enfermo.[78] Tanto la ascitis como el edema periférico son signos menos sensibles de la sobrecarga de volumen que la distensión venosa yugular, en particular en los adultos jóvenes, y pueden venir precedidas por el desarrollo de una hepatomegalia dolorosa. Un tercer tono cardíaco hace pensar en la presencia de una miocardiopatía previamente no diagnosticada y tiene valor pronóstico,[79] pero no es un signo ni sensible ni específico de la IC aguda descompensada. El aumento de la intensidad del componente pulmonar del segundo tono cardíaco asociado a un soplo holosistólico apunta a la hipertensión pulmonar como consecuencia de la IC crónica e insuficiencia mitral o tricúspide asociadas.

En casos poco frecuentes, los examinadores con experiencia pueden usar la maniobra de Valsalva en la cama del enfermo mediante la determinación esfigmomanométrica de la respuesta de la presión arterial para conocer la presión de llenado del VI.[71] No obstante, las arritmias y la capacidad de esfuerzo limitada del paciente debido a disnea o a otras molestias puede interferir con esta exploración. Se ha desarrollado un dispositivo automatizado que permite cuantificar la respuesta de la presión arterial a la maniobra de Valsalva[80] y ecocardiografías Doppler potenciadas con contraste y tisulares[81] para la determinación no invasiva de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo. Además, la monitorización de la impedancia intratorácica,[82] el análisis del volumen plasmático[72] y la ecografía de pulmón[83] son métodos más modernos para evaluar el estado de líquidos de los pacientes con IC, sin embargo, esas técnicas carecen de precisión en una población tan heterogénea como es la de los pacientes con IC aguda descompensada,[84,85] y los datos prospectivos demuestran que esas herramientas carecen de utilidad en su tratamiento.

Igual que sucede con la exploración física, la radiografía de tórax habitual es una herramienta clínica poco sensible para demostrar la presencia del empeoramiento de la IC. En una publicación inicial el 68% de los pacientes con IC avanzada y PECP de 25 mmHg o más tenía congestión pulmonar mínima o sin indicios en la radiografía de tórax obtenida en el momento de su ingreso.[86] En el registro ADHERE 15.937 de 85.376 pacientes (19%) no tenía signos de congestión en la radiografía de tórax obtenida en el servicio de urgencias, y esos pacientes tenían más probabilidades de recibir un diagnóstico que no era de IC.[87] No obstante, cuando se presenta, el edema intersticial o alveolar indica unas presiones de llenado muy elevadas. Los derrames pleurales bilaterales o unilaterales son frecuentes en la IC descompensada aguda[88] y no necesariamente responden a la diuresis. En esos casos pueden ser necesarias la toracocentesis guiada por ecografía[89] o la toracostomía con tubo torácico para aliviar la dificultad respiratoria y mejorar la oxigenación arterial.

Evaluación clínica de la perfusión sistémica

El cansancio y la debilidad, síntomas comunicados con frecuencia por los pacientes con IC, pueden deberse al descenso del gasto cardíaco y a la mala perfusión de los músculos esqueléticos. Además, hay otros factores como las anomalías de la vasodilatación dependiente del endotelio, el cansancio de los músculos respiratorios y la alteración de la estructura y función del músculo esquelético que pueden contribuir a la intolerancia al ejercicio en la IC.[90] No obstante, el cansancio es un síntoma inespecífico que puede deberse a muchas enfermedades no cardiopulmonares (anemia, nefropatía crónica, hipotiroidismo o depresión), trastornos del sueño (apnea del sueño, piernas inquietas), fármacos (β-bloqueantes, sedantes) o anomalías de los electrólitos. Si un paciente ingresa en el hospital con IC aguda descompensada, embotamiento mental o anuria debe mantenerse un elevado índice de sospecha de reducción crítica de la perfusión. Los antecedentes más sutiles de alteración del estado mental, como problemas de concentración o memoria, pueden obtenerse de un familiar. En estados de bajo gasto intenso el paciente puede aparecer ansioso o sudoroso, o puede mostrar signos de falta de aire. Los pacientes con IC avanzada pueden mostrarse caquécticos por el estado de bajo gasto y pueden tener un desequilibrio entre anabolismo y catabolismo,[91] mientras que los que tienen una IC de inicio más reciente estarán bien nutridos. Otros signos físicos de hipoperfusión aguda son extremidades frías, cianosis de los dedos o circumoral e hipotensión intensa con pulso rápido y filiforme. El *pulsus alternans* indica una enfermedad miocárdica avanzada y tiende a estar presente durante la taquicardia.

Cuando se mide la presión arterial con técnicas no invasivas es importante desinflar el manguito lentamente y escuchar con cuidado para definir la presión sistólica y la presión de pulso, especialmente en pacientes con fibrilación auricular. En estudios previos se ha demostrado que cuando la presión de pulso es menor del 25% de la presión sistólica hay una gran probabilidad de que el índice cardíaco sea menor de 2,2 l/min/m^2 en estos pacientes.[76] Por tanto, en caso de IC grave una presión arterial de 100-90 mmHg puede ser más preocupante que una presión arterial de 80-50 mmHg. No obstante, los datos del estudio Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) demostraron que la relación entre el índice cardíaco calculado y el medido era débil.[92]

Evaluación en el laboratorio

Los estudios de bioquímica y hematología habituales obtenidos en el momento del ingreso pueden ser útiles para la primera evaluación de los pacientes con IC aguda descompensada y ayudan a definir el plan terapéutico. La hiponatremia dilucional puede ser consecuencia de una combinación de restricción de sodio, diuresis intensiva y deterioro de la capacidad de excreción de agua libre.[93] El aumento de las concentraciones circulantes de renina y vasopresina también son mediadores importantes de la hiponatremia en la IC.[29] Aunque los inhibidores de la enzima conversora de angiontensina (ECA) solos o en combinación con diuréticos del asa pueden corregir la hiponatremia a corto plazo en pacientes con IC muy graves, la sobreactividad del SRAA puede predisponer a esos mismos pacientes al desarrollo de hipotensión, empeoramiento de la función renal e hiperpotasemia al comenzar o reintroducir un inhibidor de la ECA. Se debe evitar usar fármacos antiinflamatorios no esteroideos en los pacientes con hiponatremia, ya que pueden agravar las anomalías hemodinámicas y empeorar la función renal.[58]

El uso prolongado de diuréticos en dosis altas puede predisponer a la hipopotasemia y la hipomagnesemia,[94] situaciones ambas que se asocian al aumento del riesgo de arritmias ventriculares. La hiperpotasemia puede ser consecuencia de reducciones importantes de la filtración glomerular (FG) y el aporte inadecuado de sodio al túbulo renal distal. El exceso total de potasio corporal puede exacerbarse al utilizar inhibidores del SRAA, diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio.[95] El riesgo de arritmias por hiperpotasemia parece ser más alto durante la reposición de potasio, cuando sus concentraciones intracelulares son aún bajas, y la hiperpotasemia es una causa frecuente de morbilidad, e incluso de mortalidad, yatrógena durante una hospitalización por IC. Otras anomalías de laboratorio que pueden complicar el tratamiento de la IC aguda descompensada consisten en elevación de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia y elevación del índice internacional normalizado. Si la IC derecha es de larga duración, la cirrosis cardíaca puede desembocar en hipoalbuminemia y reagudización de la acumulación del líquido extravascular, además de la vasodilatación inadecuada.[96] Las concentraciones séricas bajas de prealbúmina y elevadas de proteína C reactiva son marcadores proinflamatorios asociados a caquexia en pacientes con IC terminal.

Cuadro 14-2 Posibles consecuencias del empeoramiento de la función renal durante el ingreso por insuficiencia cardíaca

- Retraso del alta hospitalaria.
- Disminución de las dosis de diuréticos, a menudo a pesar de una congestión persistente.
- Se suspenden los inhibidores de la ECA, ARA y antagonistas de los receptores de la aldosterona.
- Ajustes de la dosis de los medicamentos no cardíacos (p. ej., antibióticos).
- Empieza la administración de fármacos inótropos positivos para aumentar la perfusión renal.
- Se implanta un catéter en la arteria pulmonar para evaluaciones hemodinámicas.
- Se implanta una sonda urinaria para registrar la diuresis.
- Se solicita una ecografía renal para descartar la uropatía postobstructiva.

ARA, antagonista del receptor de angiotensina; *ECA,* enzima conversora de angiotensina.

En pacientes con IC crónica las concentraciones de BUN y creatinina sérica están elevadas como consecuencia de la reducción del flujo sanguíneo renal y de la FG. El descenso de la perfusión renal puede precipitar los brotes de necrosis tubular aguda y reducir la masa renal. Otros factores que contribuyen a la presentación de la disfunción cardíaca y renal combinadas, o *síndrome cardiorrenal,*[97] son la alteración del equilibrio de hormonas vasoconstrictoras y vasodilatadoras y enfermedades asociadas como diabetes, hipertensión y enfermedad arterial periférica. En pacientes con IC avanzada hay varias clases de fármacos de uso habitual, como los inhibidores del SRAA y diuréticos que pueden reagudizar la insuficiencia renal. Durante una hospitalización por IC la función renal empeorará en entre el 15 y el 30% de los pacientes, definido el empeoramiento de forma variable como el incremento de la creatinina sérica en 0,3 mg/dl o más o la reducción de la FG calculada en el 25% o más.[98] Los mecanismos que subyacen en el empeoramiento de la función renal siguen siendo desconocidos, pero parecen incluir reducciones de la FG inducidas por diuréticos, activación neurohormonal y descenso de la presión sistólica.[99] Desde el punto de vista clínico, el empeoramiento de la función renal puede ser transitorio o persistente[100] y a menudo da lugar a la interrupción del tratamiento con diuréticos y a la suspensión de otros fármacos modificadores de la enfermedad como inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de la aldosterona (cuadro 14-2). En la mayoría de los estudios se demuestra que el empeoramiento de la función renal es un factor predictivo independiente del aumento de la duración de la estancia y del exceso de mortalidad tanto en el hospital como después del alta,[54] aunque los datos que van apareciendo indican que la disfunción renal presente en los momentos iniciales es el factor principal que afecta a la evolución.[98]

PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B

El péptido natriurético tipo B (BNP) se sintetiza y segrega desde los ventrículos cardíacos en respuesta al aumento del estrés parietal o la presión de llenado. El pro-BNP N-terminal (pro-BNP-NT) es un fragmento inactivo que es consecuencia de la escisión del BNP de su prohormona. Tanto el BNP como el pro-BNP-NT pueden usarse para diagnosticar y estratificar el riesgo de los pacientes con IC aguda descompensada.[68,69,101] En los pacientes con IC crónica y fracción de eyección reducida, las concentraciones de BNP están elevadas en relación con la gravedad de la enfermedad y aportan una información pronóstica independiente. Las concentraciones plasmáticas del péptido natriurético también están elevadas en pacientes con IC y fracción de eyección conservada, se correlacionan con el estrés parietal[102] y pueden predecir la morbilidad y la mortalidad.[103,104] En el entorno agudo, las concentraciones bajas o normales de BNP (<100 pg/ml) o pro-BNP-NT (<500 pg/ml) tienen un valor predictivo negativo razonablemente alto para excluir la IC como causa de disnea. De acuerdo con las directrices prácticas actuales, las concentraciones de BNP o pro-BNP-NT deben medirse en pacientes que son evaluados por disnea cuando se desconoce la contribución de la IC, pero los resultados deben interpretarse en el contexto de todos los datos clínicos disponibles.[3,105]

En un estudio de pacientes que acudieron al servicio de urgencias con disnea, los que tenían IC y fracción de eyección conservada tenían

concentraciones de BNP menores en comparación con los que tenían IC y fracción de eyección reducida (mediana, 413 pg/ml frente a 812 pg/ml, respectivamente; fig. 14-7).[106] Sin embargo, el BNP añadió solo un valor discriminante poco importante para distinguir ambos grupos. En los pacientes con IC avanzada las concentraciones de BNP se correlacionan solo ligeramente con las presiones de llenado del VI[107] y la precisión diagnóstica del BNP para predecir la PECP elevada está limitada por la tasa elevada de falsos negativos. Las concentraciones de BNP disminuyen paralelamente a la reducción de las presiones de llenado durante el tratamiento agudo con diuréticos y fármacos vasoactivos.[108] Las variaciones del BNP (fig. 14-8, *A*) y del BNP antes del alta (fig. 14-8, *B*), así como del pro-BNP-NT, son factores predictivos independientes de episodios posteriores.[68,109] No obstante, en la práctica las concentraciones del péptido natriurético varían sustancialmente en personas que tienen el mismo grado de IC (tabla 14-4). Por ejemplo, las concentraciones del péptido natriurético son más altas en mujeres, aumentan con la edad y disfunción renal y disminuyen con la obesidad.[110] Actualmente, el tratamiento guiado por el péptido natriurético no tiene una función demostrada en el entorno de pacientes tanto ingresados como ambulatorios,[111] aunque la concentración de BNP obtenida en el momento de la presentación en el servicio de urgencias puede disminuir la utilización de recursos.[112] Actualmente, se están desarrollando biomarcadores nuevos como ST2, galectina 3 y lipocalina asociada a gelatinasa de los neutrófilos, para ser utilizados en el diagnóstico y tratamiento de la IC aguda descompensada.[113]

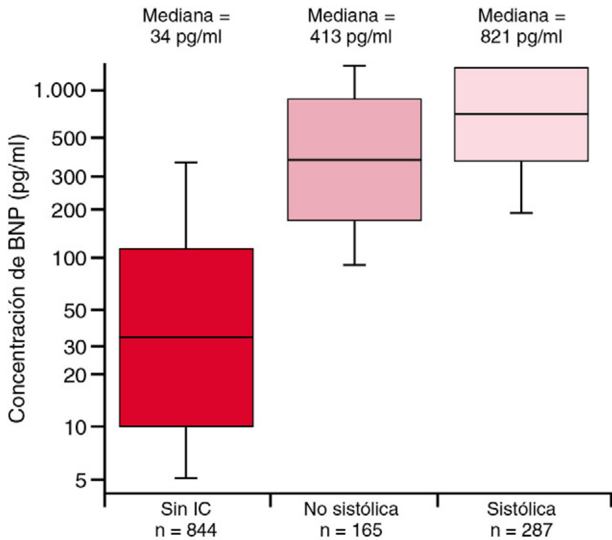


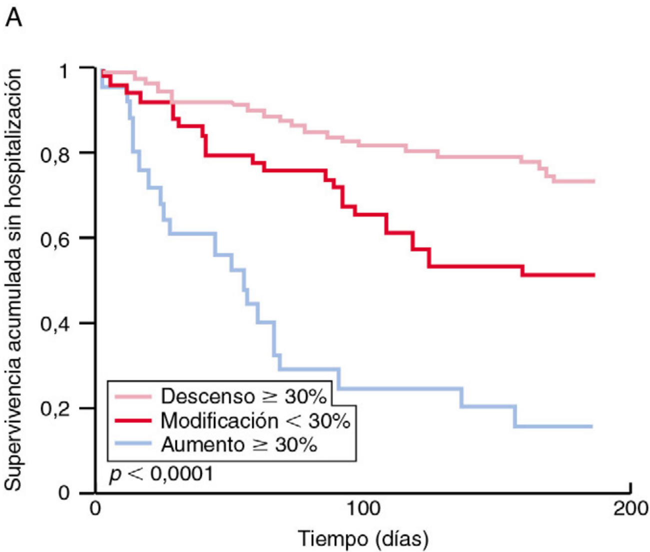
FIGURA 14-7 Diagrama de cajas y bigotes que muestra la mediana de las concentraciones del péptido natriurético tipo B *(BNP)* en pacientes que acudieron al servicio de urgencias con disnea que no era consecuencia de una insuficiencia cardíaca *(sin IC)* en comparación con los que tuvieron un diagnóstico final de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (no sistólica) frente a fracción de eyección reducida. *(Tomado de Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction: results from the Breathing Not Properly Study.* J Am Coll Cardiol *2003:41;2010.)*

Tratamiento no invasivo frente a invasivo

Aunque los patrones son muy diferentes en la práctica, la mayoría de los pacientes con IC aguda descompensada pueden controlarse de forma segura y efectiva con la unidad de telemetría cardíaca sin monitorización invasiva. El ingreso a una UCI debe reservarse para los pacientes con: 1) inestabilidad hemodinámica que requiere ajustes de la dosis del tratamiento vasoactivo, implantación de un CAP o SCM; 2) ritmos cardíacos inestables que requieren cardioversión, desfibrilación o estimulación temporal con marcapasos; 3) insuficiencia respiratoria aguda que requiere ventilación no invasiva o mecánica, o 4) insuficiencia renal grave que requiere tratamiento con electrólitos y valoración urgente de

TABLA 14-4 Variabilidad biológica y clínica de las concentraciones del péptido natriurético tipo B

CONCENTRACIONES AUMENTADAS	CONCENTRACIONES DISMINUIDAS
Mayor edad	Sobrepeso y obesidad
Sexo femenino	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada
Nefropatía aguda o crónica	Tratamiento farmacológico
Afecciones sin insuficiencia cardíaca	Antagonistas del receptor de angiotensina
Infarto de miocardio	β-bloqueantes
Embolia de pulmón	Espironolactona
Cor pulmonale	Tratamiento con un dispositivo
	Tratamiento con resincronización cardíaca
	Dispositivo de asistencia ventricular



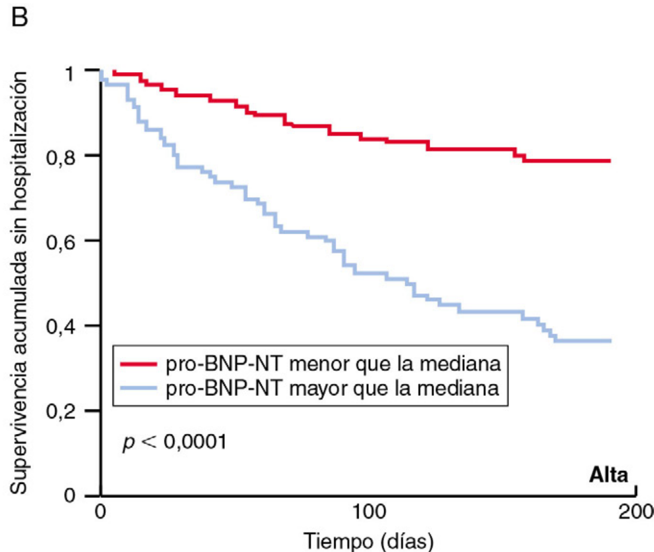


FIGURA 14-8 Supervivencia sin hospitalización. **A.** Patrones de respuesta del propéptido natriurético tipo B N-terminal *(pro-BNP-NT)* durante el tratamiento intrahospitalario de la insuficiencia cardíaca: descendido en ≥30%, modificado en <30% o aumentado en ≥30% del valor inicial. **B.** Concentración del pro-BNP-NT al alta (mediana, 4.137 pg/ml). *(Tomado de Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients.* Circulation *2004;110:2168.)*

TABLA 14-5 Objetivos generales del tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda descompensada

OBJETIVO	CRITERIO DE VALORACIÓN CLÍNICA	CRITERIO DE VALORACIÓN HEMODINÁMICA
Descenso de la presión de llenado izquierda	Ausencia de ortopnea, disnea con esfuerzos mínimos	PECP ≤ 16 mmHg
Descenso de la presión de llenado derecha	Ausencia de síntomas gastrointestinales Resolución del edema o la hepatomegalia PVY < 8 cm H_2O	RAP ≤ 8 mmHg
Descenso de la resistencia periférica	Extremidades calientes	RVS 1.000-1.200 dinas/s/cm^{-5}
Mantener la presión de perfusión adecuada	PAS ≥ 80 mmHg Función renal estable (o mejorada)	PAS ≥ 80 mmHg
Aumento del gasto cardíaco	Presión de pulso proporcional > 25%	IC ≥ 2,2 l/min/m^2
Restaurar la oxigenación normal	Saturación de oxígeno con aire ambiente > 90%	NA

IC, índice cardíaco; *NA,* no aplicable; *PAS,* presión sistólica; *PECP,* presión de enclavamiento en el capilar pulmonar; *PVY,* presión venosa yugular; *RAP,* presión en aurícula derecha; *RVS,* resistencia vascular sistémica.

la diálisis. Deben establecerse los objetivos clínicos en todos los pacientes (tabla 14-5), incluido el alivio de los síntomas relacionados con la congestión como la ortopnea y la sensación de plenitud abdominal y la mejoría de los síntomas de bajo gasto cardíaco (cansancio y anorexia), si están presentes. Los signos físicos de la sobrecarga de volumen, incluidos la distensión venosa yugular, el edema de extremidades inferiores, la hepatomegalia y la ascitis, también deben ser objetivos del tratamiento. A pesar del tratamiento óptimo no todos los pacientes estarán libres de congestión en el momento del alta, incluidos los casos en los que la diuresis está limitada por el empeoramiento de la función renal, la hipotensión o ambos. Si es posible, el paciente debe ser dado de alta con una presión sistólica mayor de 80 mmHg y extremidades calientes.

La inserción de un CAP con el objetivo de la monitorización hemodinámica puede ser útil en pacientes seleccionados, pero no se recomienda para el tratamiento rutinario de la IC aguda descompensada.[105] Como ya hemos descrito, se puede obtener una evaluación no invasiva razonable del estado de volumen y la idoneidad de la perfusión puede definirse a partir de la anamnesis y la exploración física. La implantación del CAP no debe tener prioridad frente al inicio del tratamiento adecuado, como diuréticos parenterales, inótropos positivos o fármacos vasopresores, si las presiones de llenado están muy elevadas o la perfusión está muy reducida. En casos seleccionados, las mediciones hemodinámicas ayudarán a elegir y ajustar las dosis de los fármacos parenterales para optimizar las condiciones de carga y mejorar la situación clínica con rapidez. No obstante, no se ha demostrado en estudios clínicos observacionales o controlados que la utilización clínica rutinaria del CAP como tratamiento de la IC sea eficaz.

En un estudio observacional de pacientes críticos con varias dolencias, incluidas la insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia multiorgánica e IC, el cateterismo cardíaco derecho se asoció al aumento de la mortalidad a 30 días y de la utilización de recursos.[114] No obstante, este estudio tenía algunos defectos metodológicos, ya que faltaba el control de la obtención, interpretación y utilización de los datos hemodinámicos y se utilizó un emparejamiento *post hoc*. En el subgrupo de pacientes con IC el riesgo instantáneo relativo de muerte fue de 1,02 ($P = 0{,}94$).

En el estudio ESCAPE se pretendía determinar si el CAP es un procedimiento seguro y si mejora los resultados clínicos en pacientes hospitalizados con IC grave.[115] Para ello, 433 pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento guiado por la evaluación clínica y CAP o tratamiento guiado por la evaluación clínica solo. En ambos grupos, el objetivo del tratamiento fue la resolución de la congestión, y se establecieron otros objetivos hemodinámicos (presión en aurícula derecha de 8 mmHg, PECP de 15 mmHg) en el grupo de tratamiento invasivo. El tratamiento produjo en ambos grupos una reducción importante de los signos y síntomas de congestión, pero sin diferencias en la morbilidad o la mortalidad entre los dos grupos (tabla 14-6). En un metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados en pacientes muy graves que incluyó los datos del ESCAPE la utilización del CAP no afectó a la duración de la estancia hospitalaria o a la mortalidad.[116]

A pesar de esos resultados negativos, puede haber algunas indicaciones seleccionadas de monitorización hemodinámica invasiva durante el tratamiento de la IC aguda descompensada, especialmente en pacientes que son resistentes al tratamiento inicial o en los que el estado

TABLA 14-6 Efecto del catéter en la arteria pulmonar frente a la evaluación clínica durante una hospitalización por insuficiencia cardíaca: estudio ESCAPE[115]

VARIABLE	GRUPO CAP	GRUPO CLIN	VALOR DE *P*
Días vivo fuera del hospital (media)	133	135	0,99
Mortalidad a los 180 días (%)	20	17,4	0,95
Hospitalizaciones por paciente (mediana)	2	2	NA
Δ Puntuación global de síntomas	25 ± 25	24 ± 24	0,45
Pérdida de peso (kg)	4 ± 5,4	3,4 ± 4,2	0,32
Δ Creatinina (mg/dl)	0 ± 0,4	0,1 ± 0,1	0,02
Infección de la vía (%)	1,9	0	0,03

CAP, catéter en la arteria pulmonar; *CLIN,* evaluación clínica; *ESCAPE,* Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness.
Modificado de Nohria A, Mielniczuk LM, Stevenson LW. Evaluation and monitoring of patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:32G.

de volumen es dudoso,[3,105] como sucede en los casos que presentan hipoperfusión importante, congestión importante en reposo asociada a isquemia aguda, infarto o insuficiencia renal, retención de líquido resistente a diuréticos en dosis altas o combinados, hipoxemia con enfermedad cardíaca y pulmonar asociada y shock de etiología desconocida. Además, la evaluación hemodinámica es rutinaria cuando se valora la posibilidad del trasplante cardíaco y el grado y la reversibilidad de la hipertensión pulmonar[117] son factores predictivos importantes de la evolución después del trasplante.[118] De igual modo, las mediciones hemodinámicas invasivas son útiles para evaluar la implantación de un DAV, ya sea como puente al trasplante cardíaco o como tratamiento permanente, y su perioperatorio (v. capítulo 15). En pacientes con IC terminal en los que se valore el soporte inótropo a domicilio[119] se recomienda comprobar que la respuesta hemodinámica al fármaco inótropo es adecuada. Los beneficios del CAP pueden ser más evidentes en los centros que tienen experiencia con la monitorización hemodinámica para la IC avanzada.[120]

Perfiles hemodinámicos

La *evaluación clínica* inicial de las presiones de llenado cardíaco y de las perfusión sistémica puede utilizarse para clasificar a los pacientes en *perfiles hemodinámicos* amplios que ayudan a orientar el tratamiento médico y aportan información pronóstica.[63] Si el paciente se encuentra *clínicamente bien compensado* a pesar de presentarse con disnea en reposo, está indicado evaluar la isquemia intermitente o las arritmias paroxísticas. Además, hay que tener en cuenta las causas no cardíacas de disnea, tanto pulmonares como extrapulmonares, así como las causas psicológicas, como la ansiedad.

El perfil hemodinámico que se encuentra con mayor frecuencia en los pacientes con IC aguda descompensada es la *congestión* pulmonar

o venosa sistémica *con perfusión normal.* En estos casos, los síntomas responderán normalmente a la administración por vía intravenosa (i.v.) de un diurético del asa o de la combinación de un diurético del asa y una tiacida. Si el paciente no responde a los intentos iniciales de diuresis podría ser necesario ajustar las dosis del tratamiento vasodilatador, oral o i.v., ya que las presiones de llenado elevadas pueden empeorar como consecuencia de la vasoconstricción sistémica y pulmonar, además de la expansión de volumen. Si el paciente ya está tomando un inhibidor de la ECA o un antagonista del receptor de angiotensina (ARA) se ajustará la dosis después de conseguir una diuresis eficaz, a la vez que se vigila estrechamente la hipotensión ortostática y el empeoramiento de la función renal. En casos seleccionados se puede utilizar una combinación de vasodilatadores, como dinitrato de isosorbida, hidralacina o un ARA además de un inhibidor de la ECA. Los derrames pleurales grandes o la ascitis que no responden a la diuresis pueden requerir toracentesis o paracentesis, respectivamente. Los objetivos del tratamiento sintomático con diuréticos comprenden la resolución de la ortopnea y la disnea en reposo o con esfuerzos mínimos. Aunque los síntomas de congestión mejoran significativamente en las primeras 12 a 24 h de tratamiento, a menudo se necesitan varios días más de hospitalización para conseguir un estado de volumen óptimo.[105] Los objetivos hemodinámicos de los pacientes en los que se ha implantado un CAP se comentan más adelante.

La *hipoperfusión sin congestión venosa pulmonar,* manifestada por cansancio progresivo y anorexia y acompañada a menudo por azoemia, puede precipitar la hospitalización en pacientes con IC grave. La utilización de fármacos inótropos positivos es necesaria a menudo cuando la perfusión está limitada a valores críticos, si bien los estudios abiertos y controlados, además de los datos de los registros,[121] hacen pensar en que la exposición a corto plazo a un inótropo se asocia al aumento del riesgo de episodios adversos, incluida la muerte. Se puede plantear utilizar vasodilatadores parenterales si se sospecha vasoconstricción sistémica, pero habitualmente son mal tolerados si las presiones de llenado no están también elevadas, ya que pueden precipitar hipotensión[12] y empeorar la función renal[122] en caso de presiones de llenado cardíaco normales o bajas. Además, el aumento de la activación neurohormonal refleja puede inducir arritmias clínicamente significativas. En pacientes con cardiopatía isquémica subyacente el descenso de la presión de perfusión en la arteria coronaria y la taquicardia refleja pueden agravar la isquemia. Por último, algunos pacientes pueden desarrollar una hipoperfusión importante como consecuencia de la diuresis excesiva. En esta situación se puede considerar el uso prudente de los líquidos i.v., pero se observará estrechamente a los pacientes para evitar el inicio de los síntomas congestivos.

En cuanto a los pacientes que solicitan asistencia con una combinación de *congestión pulmonar y/o venosa sistémica y perfusión sistémica inadecuada,* normalmente puede conseguirse reducir simultáneamente las presiones de llenado y optimizar la resistencia vascular sistémica (RVS; v. fig. 14-4, *B*) con vasodilatadores i.v., con diuréticos en infusión intermitente o continua de 1 a 3 días. Una vez alcanzados los objetivos clínicos, la conversión a un régimen oral que mantenga la estabilidad de los parámetros clínicos y analíticos puede requerir otras 24 a 48 h de tratamiento.

Objetivos hemodinámicos del tratamiento

Cuando se ha implantado un CAP para guiar el tratamiento, el objetivo ideal del tratamiento parenteral de la IC aguda descompensada es conseguir un gasto cardíaco efectivo con presiones de llenado relativamente normales. En los pacientes con compromiso hemodinámico grave la reducción de las presiones de llenado y de la RVS se asocia a menudo a un incremento del 30 al 50% del volumen por latido emitido. Aunque no puede predecirse con certeza la hemodinámica óptima en cada paciente dado, se deben establecer unos objetivos específicos del tratamiento guiado por la hemodinámica (v. tabla 14-5). Una PECP menor o igual a 16 mmHg es adecuada en la mayoría de los casos de IC crónica, mientras que se puede necesitar una presión de llenado algo mayor para mantener el gasto cardíaco en caso de un infarto agudo de miocardio (IAM) (es decir, descenso de distensibilidad del VI sin dilatación importante). Una presión en la aurícula derecha menor o igual a 8 mmHg es óptima en la mayoría de las situaciones, siempre que la PECP no se reduzca excesivamente. Con algunas excepciones, como el infarto del VD y la embolia de pulmón asociada a hipotensión, se necesita una presión más en la aurícula derecha. A menudo es necesario mantener un índice cardíaco mayor o igual a 2,2 l/min/m^2 para evitar la hipoperfusión cerebral, renal o hepática. Sin embargo, los índices cardíacos más bajos pueden provocar una disfunción orgánica relativamente pequeña si el estado de bajo gasto se ha desarrollado gradualmente. La RVS es óptima en un intervalo de 1.000 a 1.200 dinas/s·cm^{-5} y, aunque el gasto cardíaco puede aumentar más si sigue disminuyendo la RVS, en el intervalo de 800 a 900 dinas/s·cm^{-5}, el incremento reflejo del tono simpático puede desembocar en taquicardia no deseada, hipotensión ortostática y disfunción renal. Por último, los objetivos mencionados deben perseguirse mientras se mantiene una presión sistólica de 80 mmHg o mayor y una presión arterial media de 60 mmHg o mayor.

Además, hay que recordar que las mediciones mediante termodilución pueden sobreestimar el gasto cardíaco en pacientes con estados de bajo gasto, posiblemente debido a la pérdida del indicador frío a través del miocardio. Las mediciones mediante termodilución tampoco son fiables en caso de insuficiencia tricúspide grave o de variaciones importantes de la respiración, aunque en un estudio se demostró una buena correlación entre termodilución y valores de Fick en pacientes con IC crónica e insuficiencia tricúspide moderada o grave.[123] Como alternativa, puede usarse la saturación venosa mixta de oxígeno para calcular el gasto cardíaco utilizando la ecuación de Fick, midiéndose el consumo de oxígeno mediante un equipo de metabolismo basal. No se recomienda utilizar valores de Fick «supuestos», ya que el consumo de oxígeno puede depender intensamente de la infección, otras causas de estrés o sedación y se han demostrado grandes variaciones entre los adultos en el momento del cateterismo cardíaco. Como alternativa, se pueden seguir los cambios de la saturación venosa mixta de oxígeno para calcular las tendencias del gasto cardíaco.[124] En cuanto a los pacientes que requieren monitorización hemodinámica, pero en los que está contraindicado implantar un CAP (p. ej., por accesos venosos deficientes), actualmente se pueden usar varios dispositivos mínimamente invasivos que miden el gasto cardíaco,[125] si bien en su mayor parte se han utilizado para controlar el postoperatorio de la cirugía cardíaca y no se ha demostrado que mejoren la evolución de la IC aguda descompensada.

Al elegir un fármaco parenteral inicial se prestará atención particular a la RVS (véase comentario sobre cada fármaco, a continuación). Los pacientes que tienen RVS elevada tolerarán en general el inicio de un vasodilatador, como nitroglicerina o nesiritida, sin hipotensión y conseguirán un beneficio hemodinámico importante. Por otro lado, los pacientes con RVS baja, por ejemplo, como consecuencia de una sepsis o de la anestesia, no tolerarán más vasodilatación sin desarrollar hipotensión sintomática. En esta situación, la dobutamina, que aporta el soporte inótropo además de la vasodilatación leve, es el fármaco inicial preferido, con dopamina en dosis menores (3 a 5 μg/kg/min) como alternativa. Si se usan dosis más altas pueden aumentar las presiones de llenado y elevar la RVS al estimular los receptor α-adrenérgicos. En pacientes con RVS en el intervalo normal son eficaces tanto los vasodilatadores como los inótropos positivos, y pueden usarse combinados. Como alternativa a esta combinación de un vasodilatador y de un inótropo se puede usar el inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) milrinona, que tiene efectos tanto inótropos directos como vasodilatadores en pacientes con IC aguda descompensada. La incidencia de hipotensión es mayor con milrinona como consecuencia de la mayor vasodilatación periférica.

Tratamiento con líquidos

Diuréticos parenterales

El inicio de una diuresis eficaz es un componente esencial del tratamiento de las presiones de llenado cardíaco elevadas que se asocian a la IC aguda descompensada. En los pacientes ingresados en el hospital se puede lograr el efecto con diuréticos parenterales, ya que la vía i.v. será más fiable a la hora de administrar concentraciones altas del fármaco en la luz tubular renal.[126] La furosemida es el diurético del asa más utilizado, si bien también pueden usarse bumetanida y torasemida en los pacientes con intolerancia demostrada o que no responden a la furosemida. Este fármaco se puede administrar por vía i.v. en dosis que van desde los 20 a los 240 mg o más, dependiendo de los antecedentes con diuréticos del paciente, y con una frecuencia de cada 4 a 6 h. Si el paciente ya recibe diuréticos del asa, la dosis i.v. inicial debe ser igual o mayor que la dosis oral en administración crónica (recomendación de

clase I del ACC/AHA, nivel de evidencia C).[3] La adición de un diurético tiacida, como metolazona (2,5 a 10 mg por vía oral) o clorotiacida (250 a 500 mg i.v.), potencia a menudo la diuresis. La infusión continua de un diurético de asa (p. ej., furosemida 5 a 40 mg/h) puede tratar la retención de líquido resistente, pero no se ha demostrado si este abordaje ofrece beneficios como estrategia diurética inicial.[127]

En una revisión Cochrane de ocho estudios en 254 pacientes se encontró que la diuresis era significativamente mayor con la infusión continua, si bien la diferencia fue poco importante (diferencia media, 271 ml/día) y se provocaban menos acúfenos y pérdida de audición.[128] En el estudio Diuretic Optimization Strategies in Acute Heart Failure (DOSE-AHF) se utilizó un diseño factorial 2 × 2 y se asignaron aleatorizadamente 308 pacientes en las primeras 24 h del ingreso por IC para recibir diuréticos en dosis altas frente a dosis bajas y en administración i.v. continua frente a embolada. No se apreciaron diferencias en el alivio de los síntomas (fig. 14-9, *A*), la función renal, la pérdida neta de líquido o la muerte y la rehospitalización a los 60 días (fig. 14-9, *B*) entre los pacientes que recibieron los diuréticos en embolada frente a infusión continua.[129] Aunque la estrategia de la dosis más alta se asoció a una diuresis mayor y a una evolución más favorable de algunas de las mediciones secundarias, incluidos la pérdida de peso y el alivio de la disnea, también se asoció al empeoramiento transitorio de la función renal. Aunque no se demostró en el estudio DOSE-AHF, el empeoramiento transitorio de la función renal durante el tratamiento de la IC aguda descompensada puede asociarse realmente a una evolución mejor, cuando está relacionada con una diuresis intensiva.[130]

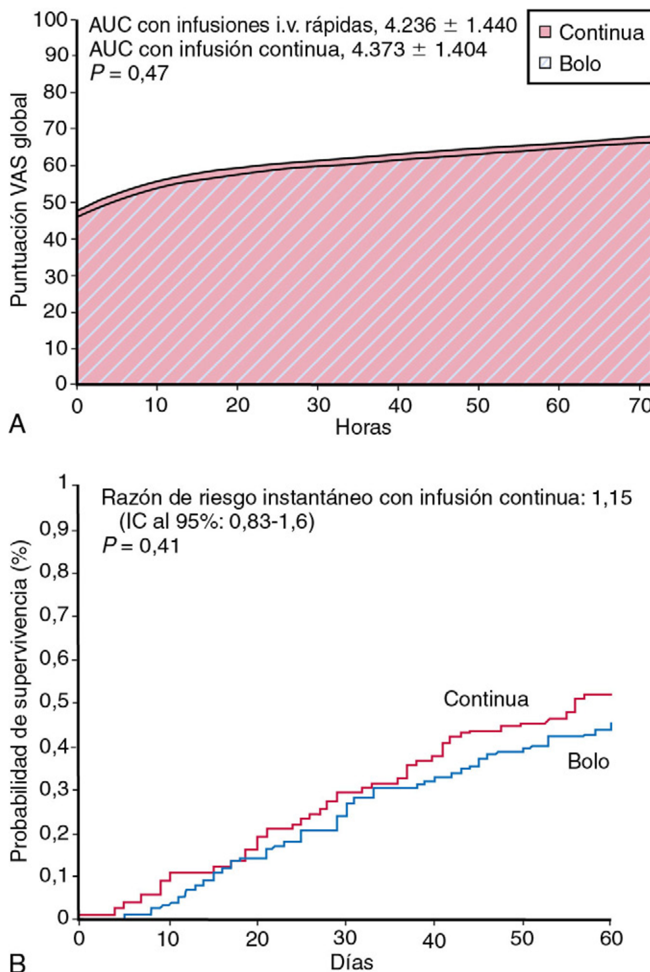


FIGURA 14-9 Estrategias de administración de diuréticos en inyección i.v. rápida frente a infusión continua: estudio Diuretic Optimization Strategies in Acute Heart Failure. **A.** Evaluación global de los síntomas medida con una escala analógica visual (*VAS*) y cuantificada como el área bajo la curva (*AUC*) respecto al valor inicial a las 72 h. No se apreciaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en el criterio de valoración principal de la eficacia ($P = 0{,}47$). **B.** Asimismo, las curvas de Kaplan-Meier para muerte, rehospitalización o visitas al servicio de urgencias durante el período de seguimiento de 60 días no muestran diferencias entre los grupos de infusión continua e inyección i.v. rápida (67 y 63 episodios, respectivamente; razón de riesgo instantáneo con infusión continua: 1,15; intervalo de confianza *[IC]* al 95%: 0,83 a 1,6; $P = 0{,}41$). *(Tomado de Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure.* N Engl J Med *2011;364:797.)*

Con respecto al momento de inicio de los diuréticos i.v., en las directrices del ACC/AHA se insiste en recomendar que el tratamiento comience en el servicio de urgencias o en la consulta ambulatoria, ya que una intervención temprana puede asociarse a una evolución mejor. En un análisis del registro ADHERE se demostró que el retraso en el inicio de la administración de diuréticos i.v. se asoció a un alivio menor de los síntomas al alta y al aumento poco importante del riesgo de mortalidad intrahospitalaria, independientemente de otras variables pronósticas.[131] La adición de solución salina hipertónica a la furosemida i.v. puede lograr una mejoría más rápida del peso seco, aunque esta nueva estrategia sigue pendiente de ser analizada en un estudio multicéntrico.[132]

En los pacientes con hipopotasemia que requieren un suplemento importante de potasio puede usarse un diurético ahorrador de potasio, como espironolactona o triamtereno, aunque deben vigilarse de cerca las concentraciones séricas de potasio para evitar el desarrollo de hiperpotasemia, que se puede precipitar por el empeoramiento de la función renal. Los antagonistas de los receptores de la aldosterona ofrecen beneficios añadidos en el tratamiento de la retención de líquido asociada a cirrosis[133] y la administración de espironolactona o eplerenona a largo plazo reduce la morbilidad y la mortalidad en pacientes con IC de clase II a IV de la New York Heart Association (NYHA)[134,135] o disfunción del VI como complicación de un IAM (v. capítulo 12).[136] En pacientes con una sobrecarga de líquido importante que no responde a los diuréticos o en los que empeora la función renal y es necesario suspender los diuréticos, se puede plantear la ultrafiltración o la hemodiálisis cuando se asocia insuficiencia renal. Este aspecto se comenta más adelante en este capítulo.

En caso de edema agudo de pulmón, la desaparición rápida de la congestión mediante diuréticos parenterales está mediada por la natriuresis y la diuresis, el descenso del volumen intravascular y la vasodilatación sistémica. En pacientes con IC aguda descompensada los objetivos del tratamiento diurético son eliminar el edema y la ortopnea (v. tabla 14-5). La reducción de las presiones diastólicas auriculares y ventriculares disminuye el estrés parietal y los volúmenes ventriculares y puede mejorar la perfusión subendocárdica y reducir la insuficiencia valvular, respectivamente. Es necesario reevaluar con frecuencia la situación clínica y la función renal, además de los datos hemodinámicos si están disponibles, para orientar la frecuencia y la duración del tratamiento. Se puede tolerar un empeoramiento leve de la función renal para lograr la compensación hemodinámica, mientras que la hemoconcentración mediada por diuréticos puede ser un marcador de los mejores resultados obtenidos en este grupo de pacientes.[130] Por otro lado, en los pacientes de riesgo alto se puede identificar el empeoramiento persistente de la función renal, que requiere un seguimiento más cercano después del alta.[100] La restricción de líquido y de sodio y una reposición cauta de potasio y magnesio son medidas adyuvantes importantes que no deben ser pasadas por alto. Una vez alcanzados los objetivos del tratamiento, se cambiará a un régimen diurético oral que mantenga un peso y una función renal estables. Los efectos adversos de la diuresis intensiva también incluyen anomalías de electrólitos y arritmias asociadas, alcalosis metabólica, calambres musculares y ototoxicidad.[137]

Ultrafiltración

La ultrafiltración elimina el exceso de volumen plasmático sin provocar cambios importantes en los electrólitos. La ultrafiltración puede mejorar los síntomas, las neurohormonas y la hemodinámica sin hipotensión en los pacientes con IC crónica y resistencia a los diuréticos.[138] Se ha descrito que se reduce el edema periférico y pulmonar y que, en consecuencia, aumenta la eficacia de los diuréticos. En estudios piloto recientes en IC aguda descompensada se apunta a que la ultrafiltración temprana se asocia a la extracción de líquido y alivio de los síntomas mayores que el tratamiento médico solo[139] y puede disminuir la

duración de la estancia y las tasas de reingreso.[140] En el estudio Ultrafiltration versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure (UNLOAD) se aleatorizaron 200 pacientes en las primeras 24 h de su hospitalización por IC para recibir ultrafiltración o diuréticos i.v. A las 48 h, la pérdida de peso (5 frente a 3,1 kg; $P = 0,001$) y la pérdida neta de líquido (4,6 frente a 3,3 l; $P = 0,001$) fueron mayores en el grupo de ultrafiltración. A los 90 días la ultrafiltración había reducido el riesgo de rehospitalización por IC en comparación con los diuréticos i.v. ($P = 0,037$), pero no se encontraron diferencias entre los dos grupos en los síntomas, la calidad de vida, la prueba de distancia caminada en 6 min, las concentraciones de BNP, la función renal o la duración de la estancia hospitalaria. Se ha propuesto que la mayor extracción de sodio durante la ultrafiltración (agua del plasma hipotónico) en comparación con furosemida (orina hipotónica) explica la mejoría mantenida.[141] En las directrices de la Heart Failure Society of America (HFSA) se reconoce la eficacia aparente de la ultrafiltración pero se plantean dudas sobre la seguridad, el coste, la necesidad de acceso venoso y el apoyo asistencial.[105] En las directrices del ACC/AHA también se apunta a la consulta con un especialista en nefrología antes de optar por cualquiera de las estrategias mecánicas que afectan a la extracción de volumen.[3]

Los efectos de la ultrafiltración en la función renal y sus resultados en los pacientes con IC aguda descompensada y síndrome cardiorrenal son objeto de estudio actualmente en el estudio multicéntrico aleatorizado Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARRESS) patrocinado por los National Institutes of Health (NIH).[142] En este estudio, 200 pacientes con empeoramiento de la función renal en el momento del ingreso o durante los primeros 7 días de tratamiento del paciente ingresado, definido como el aumento de la creatinina sérica al menos 0,3 mg/dl, están siendo aleatorizados para recibir un tratamiento farmacológico escalonado frente a la ultrafiltración. La variación de la creatinina sérica *y* del peso junto al criterio de valoración «bivariable» se evaluarán 96 h después de la inclusión.

Tratamiento vasoactivo

Nitroglicerina

Cuando se administra por vía i.v., la nitroglicerina posee un inicio de acción inmediato con una semivida plasmática de 1 a 4 min. Se elimina por el endotelio vascular, se hidroliza en sangre y se metaboliza en el hígado. Con velocidades de infusión más bajas su principal efecto cardiovascular es la dilatación venosa, con el descenso resultante de los volúmenes ventriculares y las presiones de llenado (tabla 14-7). Con velocidades de infusión más altas la nitroglicerina también provoca dilatación arterial, que disminuye la resistencia vascular tanto pulmonar como sistémica.[12,143] Este fármaco puede tener un uso particularmente interesante en pacientes resistentes al tratamiento diurético y en los que continúan manifestando presiones de llenado elevadas, insuficiencia derecha desproporcionada o isquemia inestable, o que no toleran el nitroprusiato.

La administración de nitroglicerina por vía i.v. comienza habitualmente con una velocidad de infusión baja de 20 a 30 μg/min y aumenta en 10 a 20 μg/min cada 5 a 10 min, hasta que se observe la respuesta deseada o se alcance una dosis de 400 μg/min. Si hay un CAP, las presiones de llenado cardíaco y la RVS se usan para guiar el ajuste de la dosis, aunque la monitorización no invasiva cuidadosa de la presión arterial puede ser adecuada en ausencia de una perfusión muy reducida. Igual que sucede con otros vasodilatadores, la administración de nitroglicerina puede estar limitada por la hipotensión, que obliga a suspender el fármaco, administrar líquidos i.v. o elevar las piernas. Además, la vasodilatación se puede asociar a cefalea, sofocos y sudoración. Los pacientes con IC derecha importante pueden ser resistentes a la administración aguda de nitroglicerina, pero a menudo responderán después de la diuresis. También puede aparecer tolerancia farmacológica a la nitroglicerina debido a la producción de radicales libres,[144] y las estrategias preventivas consisten en evitar la administración de dosis excesivas, limitar la retención de líquido y utilizar la administración intermitente. En estudios clínicos relativamente pequeños la administración de nitratos i.v. mejoró la disnea durante las primeras horas de tratamiento.[12] Cotter et al. asignaron aleatorizadamente a 110 pacientes con edema de pulmón grave a grupos de tratamiento con nitroglicerina i.v. en bolos repetidos después de furosemida i.v. en dosis bajas y con nitroglicerina i.v. en dosis bajas más furosemida en dosis altas.[145] En este estudio abierto la utilización de nitroglicerina i.v. en dosis altas y diuréticos en dosis bajas se asoció a una menor necesidad de ventilación mecánica (17 frente a 40%; $P = 0,004$) y a un menor riesgo de IM (17 frente a 37%; $P = 0,05$).

TABLA 14-7 Efectos hemodinámicos de los vasodilatadores parenterales

	PECP	RVS	GC
Nitroglicerina	↓↓	↔↓	↑↔↓
Nesiritida	↓↓	↓	↑
Nitroprusiato	↓↓	↓↓	↑↑
Milrinona	↓↓	↓↓	↑↑

GC, gasto cardíaco; *PECP,* presión de enclavamiento en el capilar pulmonar; *RVS,* resistencia vascular sistémica.

Nesiritida

Como ya hemos comentado, las concentraciones del péptido natriurético: 1) están elevadas en pacientes con IC; 2) se correlacionan con la gravedad de la enfermedad, y 3) aportan información pronóstica. Los efectos fisiológicos del BNP comprenden vasodilatación, diuresis, natriuresis y antagonismo del SRAA y del sistema de endotelina.[146] Basándose en estas acciones favorables, se desarrolló un BNP recombinante humano (nesiritida) para el tratamiento de la IC. En los primeros estudios clínicos de pacientes con IC leve o moderada se demostró que nesiritida ejercía efectos vasodilatadores potentes (v. tabla 14-7)[147] y efectos natriuréticos poco importantes,[148] y que mejoró la disnea y el cansancio en comparación con placebo.[149] Para comparar la eficacia y la seguridad de la nesiritida con otro vasodilatador, en el estudio Vasodilation in the Management of Acute CHF (VMAC) se aleatorizaron 489 pacientes con IC aguda descompensada para recibir nitroglicerina o nesiritida i.v. además del tratamiento de referencia.[12] A las 24 h la reducción de la PECP fue mayor con nesiritida que con nitroglicerina (−8,2 frente a −6,3 mmHg; $P = 0,04$) sin signos de taquifilaxia, si bien la mejoría de la disnea fue parecida en ambos grupos. La duración de la hipotensión sintomática, que se produjo en aproximadamente el 5% de los pacientes de ambos grupos, fue mayor con nesiritida y la cefalea y el dolor abdominal fueron más frecuentes con nitroglicerina.

En 2001, la Food and Drug Administration (FDA) de los EE. UU. aprobó el uso de nesiritida para el tratamiento de pacientes con IC aguda descompensada y disnea en reposo o con actividad mínima. Aunque el uso clínico creció con rapidez, pronto se plantearon dudas en un metaanálisis sobre los efectos de nesiritida en la función renal y la supervivencia,[122,150] con lo que se fue abandonando con rapidez.[151] Un grupo de expertos independiente recomendó realizar un estudio clínico de gran tamaño para probar la eficacia y la seguridad de nesiritida.[152] Para ello, en el estudio Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritida in Decompensated Heart Failure (ASCEND-IC) se asignaron aleatorizadamente 7.141 pacientes con IC aguda para recibir nesiritida o placebo durante 1 a 7 días además del tratamiento de referencia.[153] Los pacientes tratados con nesiritida comunicaron un alivio mayor de la disnea a las 6 y 24 h pero sin mejoría de las tasas de empeoramiento de la función renal, reingreso por IC o muerte por cualquier causa a los 30 días (fig. 14-10). La hipotensión fue más frecuente con nesiritida (27 frente a 15%; $P < 0,001$).

A pesar de estos resultados negativos, aún se utiliza nesiritida en algunos casos que continúan con síntomas a pesar del tratamiento diurético i.v. La dosis inicial recomendada de nesiritida es de 2 μg/kg en inyección i.v. rápida seguida por una infusión continua de 0,01 μg/kg/min. Aunque la dosis puede aumentar en 0,005 μg/kg/min hasta un máximo de 0,03 μg/kg/min hasta conseguir el efecto clínico o hemodinámico deseado (v. tabla 14-7), las dosis más altas se asocian a mayor frecuencia de hipotensión[12] y empeoramiento de la función renal.[122] Por tanto, no se recomienda usar nesiritida en pacientes con presión sistólica menor de 90 mmHg o cuando se sospechen presiones bajas de llenado cardíaco. En caso de incertidumbre sobre el estado de volumen se recomienda una infusión inicial de 0,005 μg/kg/min sin embolada. Si aparece hipotensión sintomática, la velocidad de infusión disminuirá automáticamente o se suspenderá la administración. En

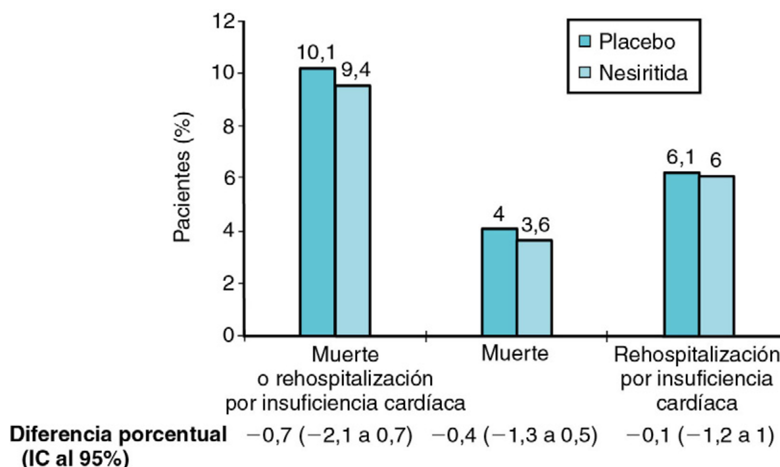


FIGURA 14-10 Criterios de valoración principales clínicos en el Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure. La rehospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por cualquier causa a los 30 días se produjeron en 321 pacientes (9,4%) en el grupo de nesiritida frente a 345 pacientes (10,1%) en el grupo placebo ($P = 0,31$; razón de riesgo instantáneo: 0,93; intervalo de confianza al 95%: 0,8-1,8). También se muestra cada componente por separado, sin diferencias significativas entre los grupos. *IC,* intervalo de confianza. *(Tomado de ÓConnor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure.* N Engl J Med *2011;365:32.)*

pacientes con síndrome cardiorrenal no hay datos que indiquen que la nesiritida mejore la función renal o la diuresis.[154] No obstante, en un estudio controlado y aleatorizado de IC aguda descompensada se están comparando los posibles efectos renoprotectores y no hipotensores de nesiritida en dosis muy bajas (0,005 μg/kg/min)[155] con dopamina en dosis bajas (2 μg/kg/min) y placebo.[156]

La infusión continua de nesiritida durante días o semanas se ha utilizado en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria que están esperando el trasplante cardíaco, solo o en combinación con un inótropo positivo (p. ej., dobutamina) para reducir la presión en las arterias pulmonares y la resistencia vascular pulmonar.[157] Se recomienda suspender la nesiritida varias horas antes de inducir la anestesia cardíaca para evitar el desarrollo de vasoplejía resistente a catecolaminas después de la circulación extracorpórea.[158] Las infusiones seriadas de nesiritida en pacientes ambulatorios no ofrece beneficios respecto al tratamiento intensivo en pacientes con IC avanzada o resistente al tratamiento.[159]

Nitroprusiato

En los pacientes con IC aguda descompensada caracterizada por bajo gasto cardíaco, presiones de llenado altas y RVS elevadas puede usarse nitroprusiato solo o en combinación con un inótropo para mejorar la hemodinámica con rapidez.[160] El potente efecto vasodilatador está mediado por la producción local de óxido nítrico.[161] El inicio de acción es rápido, de 1 a 2 min, lo que le convierte en un fármaco ideal para situaciones urgentes que requieran un ajuste rápido de la dosis y un efecto hemodinámico predecible. El nitroprusiato es un dilatador arterial y venoso equilibrado y reduce tanto las presiones de llenado como la RVS y pulmonar (v. tabla 14-7). El volumen por latido el gasto cardíaco aumentan y la presión en la arteria pulmonar, la PECP y la presión en la aurícula derecha disminuyen (fig. 14-11). En pacientes con IC crónica la frecuencia cardíaca no se modifica en general, o puede disminuir como consecuencia de la retirada simpática refleja.[143] La infusión de nitroprusiato puede comenzar con 10 a 20 μg/min y aumentar en 20 μg/min cada 5 a 15 min, hasta que consiguen los objetivos hemodinámicos y se mantiene a la vez una presión sistólica de 80 mmHg o mayor. Raras veces se necesitan dosis de 300 μg/min o mayores, y aumenta el riesgo de efectos secundarios. Durante el ajuste de las dosis se deben medir con frecuencia el gasto cardíaco y la RVS.

El nitroprusiato es un vasodilatador potente y su uso se ve limitado por la hipotensión. En pacientes con cardiopatía isquémica el descenso de la presión de perfusión coronaria acompañada por la taquicardia refleja puede empeorar la isquemia miocárdica. En pacientes con IC aguda descompensada el deterioro hemodinámico puede presentarse inmediatamente después de retirar el nitroprusiato, debido al incremento transitorio del tono vascular sistémico (fig. 14-12).[162] El rebote hemodinámico puede evitarse iniciando la administración de vasodilatadores orales antes de retirar el nitroprusiato. Otros efectos adversos de nitroprusiato se deben a la acumulación de sus metabolitos, cianuro y tiocianato.[163] Los efectos secundarios del cianuro, que son más probables en pacientes con disfunción hepática o después de infusiones prolongadas, se deben a la acidosis láctica y a la metahemoglobinemia y consisten en náuseas, intranquilidad y disforia. Si se sospechan efectos secundarios de cianuro se debe interrumpir la infusión y se comprobarán sus concentraciones séricas. Los efectos secundarios debidos al tiocianato se presentan gradualmente en pacientes con insuficiencia renal y se manifiestan como náuseas, confusión, debilidad, temblor o convulsiones y, más raramente, por coma. Si son leves, suele ser suficiente con interrumpir la infusión pero en los casos más graves puede necesitarse hemodiálisis.

Dobutamina

La dobutamina es una amina simpaticomimética sintética de acción directa que estimula los receptores β_1-, β_2- y α-adrenérgicos en el miocardio y la red vascular.[164] Su efecto cardiovascular principal consiste en aumentar el gasto cardíaco al incrementar la contractilidad miocárdica (tabla 14-8). Aunque la dobutamina no estimula los receptores dopaminérgicos en el riñón, el flujo sanguíneo renal aumenta a menudo en proporción al incremento del gasto cardíaco. Al contrario de lo que sucede con otros agonistas β-adrenérgicos (como isoproterenol), el efecto inótropo positivo de dobutamina se asocia a un incremento menor de la frecuencia cardíaca. El fármaco provoca un descenso poco importante de la presión de llenado del VI y de la RVS (v. fig. 14-11) debido a la combinación de efectos vasculares directos y la retirada del tono simpático. La dobutamina también mejora directamente la relajación del VI al estimular los receptores β-adrenérgicos del miocardio.[165]

La dobutamina puede ser un fármaco útil para el tratamiento inicial de los pacientes con IC aguda descompensada que se caracteriza por bajo gasto cardíaco y disfunción de órganos diana. Se puede iniciar en dosis de 2 μg/kg/min, ajustándose en incrementos de 1 a 2 μg/kg/min hasta que se consiguen los objetivos clínicos o hemodinámicos o hasta que se presente un episodio limitante de la dosis, como taquicardia inaceptable o arritmia. Para obtener una respuesta clínica adecuada suele ser adecuado administrar 3 a 5 μg/kg/min. Los efectos máximos se consiguen habitualmente en dosis de 15 μg/kg/min, aunque en ocasiones se pueden usar velocidades de infusión más altas. La respuesta inótropa a la dobutamina puede atenuarse como consecuencia de desensibilización de la vía de los receptores β-adrenérgicos.[166] Si la velocidad de infusión máxima tolerada de dobutamina no aumenta el índice cardíaco ni mejora la perfusión de órganos diana, se puede añadir un segundo fármaco inótropo positivo como milrinona.[167] En pacientes con presiones de llenado cardíaco o RVS elevadas puede ser necesario administrar simultáneamente un vasodilatador. En pacientes que se mantienen hipotensos con dobutamina se puede añadir dopamina en dosis altas, a la vez que se valora añadir el SCM y el trasplante cardíaco (v. capítulo 15) si están indicados.

La dobutamina aumenta la frecuencia cardíaca, lo que limita la dosis que se puede infundir. No obstante, en algunos casos con gasto cardíaco muy deprimido la mejoría de la función hemodinámica puede provocar la anulación del tono simpático, de manera que la frecuencia cardíaca realmente disminuye. La hipotensión es poco frecuente pero puede presentarse en pacientes con hipovolemia. Las arritmias, incluidas las supraventriculares y la taquicardia ventricular, también limitan la dosis. Asimismo, puede aparecer isquemia miocárdica secundaria al aumento del consumo de oxígeno en el miocardio. Algunos casos con IC grave

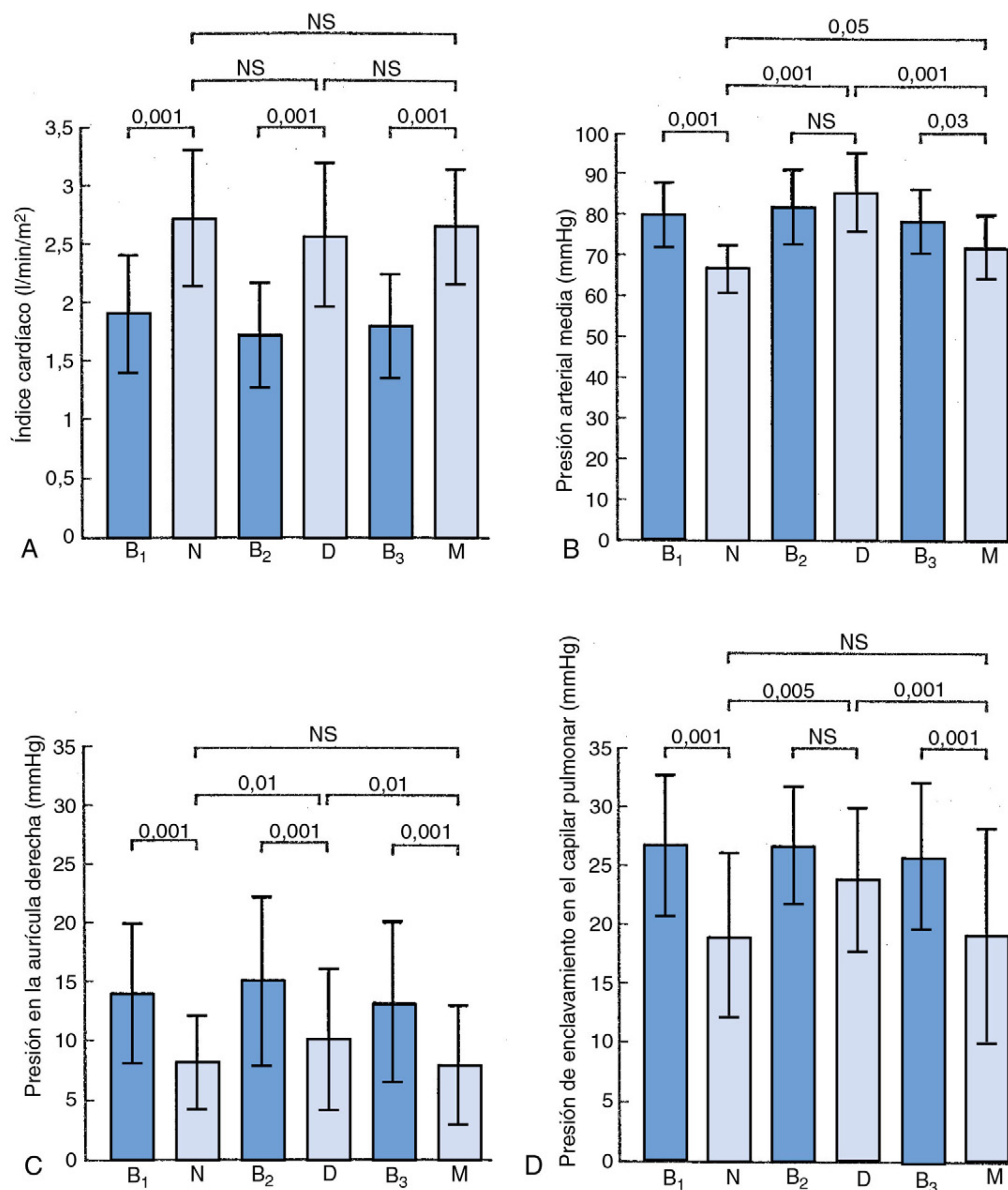


FIGURA 14-11 Efectos comparativos de nitroprusiato *(N)*, dobutamina *(D)* y milrinona *(M)* en el índice cardíaco, presión arterial media, presión en la aurícula derecha y presión de enclavamiento en el capilar pulmonar (PECP) en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (B_1, B_2 y B_3 = mediciones basales). **A.** Los tres fármacos se administraron en dosis que causaban incrementos comparables del índice cardíaco. **B.** En esas condiciones, el nitroprusiato y la milrinona redujeron significativamente la presión arterial, pero la dobutamina no tuvo efectos. **C.** Los tres fármacos redujeron la presión en la aurícula derecha, si bien el efecto de la dobutamina fue menos pronunciado. **D.** Tanto el nitroprusiato como la milrinona redujeron significativamente la PECP, un efecto que fue más pronunciado que el efecto de dobutamina. *NS,* no significativo. *(Modificado de Monrad ES, Baim DS, Smith HS, et al. Milrinone, dobutamine, and nitroprusside: comparative effects on hemodynamics and myocardial energetics in patients with severe congestive heart failure.* Circulation *1986;73:III168.)*

pueden mostrar tolerancia farmacológica a la dobutamina o tolerancia después de varios días de infusión continua. En pacientes que están a la espera de un trasplante cardíaco, el tratamiento con dobutamina a largo plazo puede causar miocarditis por hipersensibilidad[168] y deterioro hemodinámico. En esos casos, puede ser necesario añadir un inhibidor de la PDE o cambiarlo por la dobutamina.

Milrinona

En el miocardio y en el músculo liso vascular la inhibición de la enzima PDE unida a la membrana aumenta el monofosfato cíclico de adenosina intracelular. La milrinona es un inhibidor selectivo de la isoforma tipo III de la PDE. En el miocardio, la milrinona ejerce efectos tanto inótropos positivos como lusítropos[169] y es un vasodilatador potente de la circulación sistémica y pulmonar (v. fig. 14-11).[170] En los pacientes con IC aguda descompensada, la milrinona aumenta el gasto cardíaco debido al incremento del volumen por latido (v. tabla 14-8). El equilibrio de la dilatación arterial y venosa disminuye las presiones en la aurícula derecha, la arteria pulmonar, el enclavamiento en el capilar pulmonar y las presiones arteriales medias (v. tabla 14-7). Ante un incremento del gasto cardíaco comparable, la milrinona disminuye la RVS y la presión de llenado en el VI más que la dobutamina y, por el contrario, para un descenso comparable de la presión arterial, la milrinona incrementa el gasto cardíaco más que el nitroprusiato.[171]

La milrinona puede ser útil en la IC resistente al tratamiento caracterizada por un bajo gasto cardíaco, presiones de llenado altas y RVS elevadas o normales. También puede usarse como puente al trasplante cardíaco[172] o en pacientes terminales,[119] especialmente en los que desarrollan tolerancia a la dobutamina, o para probar la reactividad de los vasos pulmonares en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria evaluados para el trasplante cardíaco o el SCM.[170] Los efectos inótropos positivos de la milrinona se suman a los logrados por la digoxina y pueden ser sinérgicos a los de la dobutamina.[173]

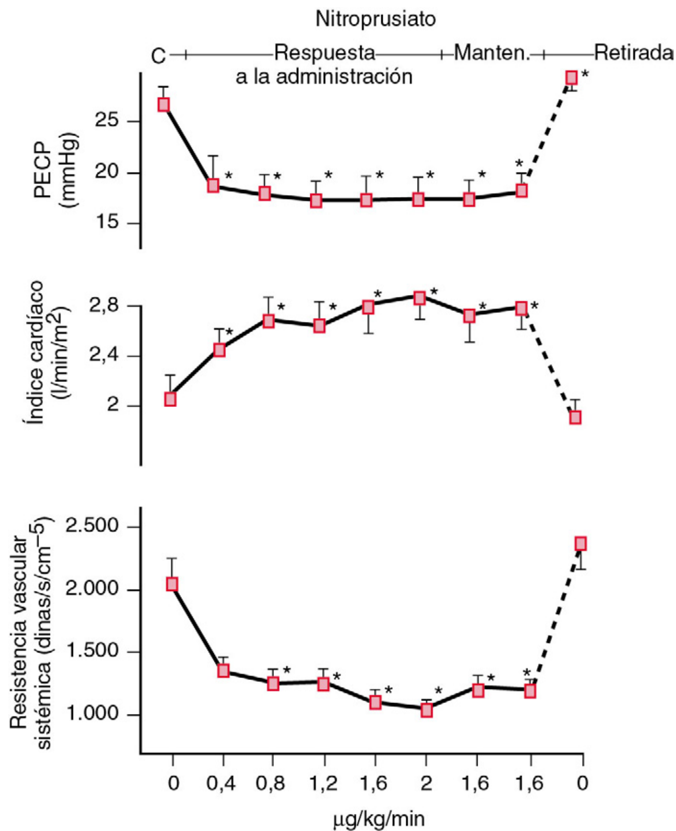


FIGURA 14-12 Rebote hemodinámico después de suspender el nitroprusiato en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave. Los gráficos muestran las variaciones de la presión de enclavamiento en el capilar pulmonar *(PECP; parte superior),* índice cardíaco *(parte media)* y resistencia vascular sistémica *(parte inferior)* durante la respuesta a la administración, el mantenimiento y la retirada de la infusión de nitroprusiato. Treinta minutos después de la retirada, la PECP y la resistencia vascular sistémica aumentaron significativamente y el índice cardíaco disminuyó significativamente respecto a los valores de control. *(Modificado de Leier CV, Bambach D, Thompson MJ, et al. Central and regional hemodynamic effects of intravenous isosorbide dinitrate, nitroglycerin, and nitroprusside in patients with congestive heart failure.* Am J Cardiol *1981;48:1115.)*

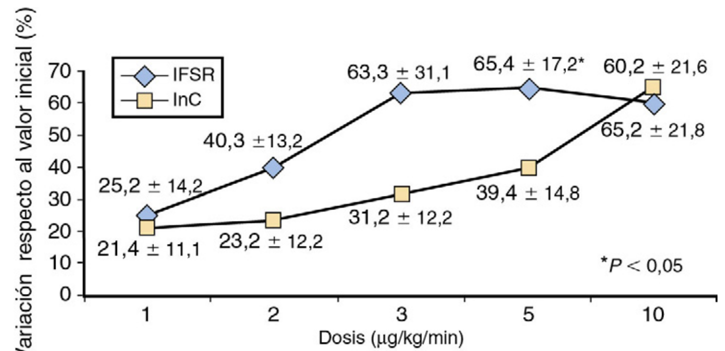


FIGURA 14-13 Acción vasodilatadora renal de dopamina en la insuficiencia cardíaca. En 13 pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave como consecuencia de la disfunción sistólica ventricular izquierda sometidos a un cateterismo cardíaco diagnóstico se realizaron procedimientos para evaluar el flujo sanguíneo renal y sistémico durante la infusión intravenosa de dopamina. Se muestran las variaciones porcentuales respecto al valor inicial del índice del flujo sanguíneo renal *(IFSR)* y del índice cardíaco *(InC)* con dosis crecientes de dopamina. El incremento porcentual del IFSR pareció ser mayor que el del InC, alcanzando la significación estadística con 5 µg/kg/min. Además, la resistencia vascular renal disminuyó significativamente con dosis de 2 a 10 µg/kg/min. *(Modificado de Elkayam U, Ng TMH, Hatamizadeh P, et al. Renal vasodilatory action of dopamine in patients with heart failure.* Circulation *2008;117:200.)*

TABLA 14-8 Efectos hemodinámicos de fármacos inótropos positivos

	+dP/dt	PECP	RVS	GC
Dobutamina	↑↑	↓	↓	↑
Dopamina (dosis bajas)	↔	↔	↓	↔↑
Dopamina (dosis altas)	↑↑	↑	↑↑	↑↔↓
Milrinona	↑	↓↓	↓↓	↑

+dP/dt, velocidad máxima de aumento de la presión sistólica ventricular izquierda; *GC,* gasto cardíaco; *PECP,* presión de enclavamiento en el capilar pulmonar; *RVS,* resistencia vascular sistémica.

En pacientes con IC aguda descompensada, la milrinona se administra habitualmente en forma de inyección i.v. rápida de 25 a 50 µg/kg durante 10 min, seguido por una infusión constante de 0,25 a 0,75 µg/kg/min, aunque la infusión puede iniciarse sin la embolada previa o en dosis más bajas (p. ej., 0,1 µg/kg/min). Aunque la semivida farmacológica de la milrinona es menor de 1 h en pacientes con IC, se prolonga en caso de disfunción renal y los efectos fisiológicos de su retirada pueden no ser evidentes durante más de 12 h. Por lo tanto, se recomienda su retirada varias horas antes de la inducción de la anestesia en los pacientes que se someten a una cirugía cardíaca, para evitar el desarrollo de vasoplejía. Los efectos mayores de la milrinona limitantes de la dosis son la taquicardia y las arritmias auriculares o ventriculares.[11] Además, los pacientes con depleción de volumen relativa pueden no tolerar los efectos vasodilatadores de este fármaco y tendrán hipotensión que requerirá la retirada del fármaco. Otros efectos adversos de la milrinona son anomalías de las pruebas hepáticas, fiebre y náuseas.

La aparición de episodios adversos con el tratamiento a corto plazo y la asociación con el aumento de la mortalidad intrahospitalaria[121] y después del alta[174] llevó a los médicos a cuestionarse la validez del uso rutinario de inótropos positivos en el tratamiento de la IC aguda descompensada. La infusión de milrinona durante 48 h no redujo la necesidad posterior de hospitalización en un estudio de gran tamaño de pacientes ingresados con una reagudización de la IC sistólica, y se asoció al aumento del riesgo de arritmias y de hipotensión mantenida en comparación con placebo.[11] No obstante, este estudio fue criticado por incluir pacientes que no requerían tratamiento inótropo. Con la evolución de la tecnología DAV, el soporte a largo plazo con milrinona está siendo sustituido por un DAV de flujo continuo como puente hasta el trasplante (v. capítulo 15).

Dopamina

La dopamina es el precursor biosintético inmediato de la adrenalina y la noradrenalina y posee lugares de acción tanto cardíacos como vasculares, dependiendo, en parte, de la dosis utilizada.[175] Con dosis bajas (1 a 3 µg/kg/min) la dopamina activa directamente los receptores dopaminérgicos del riñón, provocando vasodilatación (fig. 14-13),[176] y en ocasiones se observa un pequeño incremento del gasto cardíaco y descenso de la RVS (v. tabla 14-8). El incremento resultante del flujo sanguíneo renal aumenta la diuresis y la excreción de sodio. Con dosis moderadas (3 a 8 µg/kg/min) es un agonista parcial débil de los receptores β_1 miocárdicos y ejerce efectos cronótropos e inótropos positivos. Además, el aumento de la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas en la vasculatura puede estimular los receptores α-adrenérgicos, con un efecto vasoconstrictor leve. Con dosis moderadas o altas (5 a 20 µg/kg/min) se hace evidente la estimulación α-adrenérgica periférica, provocando vasoconstricción y aumentando la presión arterial media y la RVS. El flujo sanguíneo renal disminuye, al igual que puede hacerlo la diuresis, a medida que los efectos vasodilatadores dopaminérgicos en el riñón pasan a un segundo plano.

En algunos casos de IC aguda descompensada se utiliza la dopamina con velocidades de infusión bajas, para mejorar la función renal al aumentar el flujo sanguíneo renal (v. fig. 14-13). El aumento de la excreción

de agua y sodio disminuye las presiones de llenado cardíaco, aunque aún no se han demostrado la seguridad y la eficacia de la *dosis baja* o *dosis renal* de dopamina en estas circunstancias. Giamouzis et al. aleatorizaron a 60 pacientes con IC aguda descompensada para recibir furosemida en dosis altas (20 mg/h) o en dosis bajas (5 mg/h) más dopamina en dosis bajas (5 μg/kg/min) durante 8 h[177] y no observaron diferencias en la diuresis (272 frente a 278 ml; $P = 0{,}97$) o las puntuaciones de disnea entre los dos grupos durante las 8 h de tratamiento según el protocolo, y tampoco se encontraron diferencias en la duración de la estancia hospitalaria o las tasas de muerte y rehospitalización a 60 días. Sin embargo, el empeoramiento de la función renal, definido como el incremento de la creatinina sérica de más de 0,3 mg/dl a las 24 h respecto al momento inicial fue más frecuente en el grupo de furosemida de dosis altas (30 frente a 7%; $P = 0{,}042$). En el estudio Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure (ROSE-AHF), patrocinado por los NIH, se están estudiando actualmente la seguridad y la eficacia de los tratamientos protectores renales adyuvantes con dopamina en dosis bajas y nesiritida en dosis bajas, junto a la dosis óptima de un diurético, en 360 pacientes con IC aguda descompensada y nefropatía crónica moderada o grave.[156]

Para conseguir los objetivos clínicos o hemodinámicos se puede combinar la dopamina en dosis bajas con otros inótropos o vasodilatadores.[167] En pacientes con hipotensión importante o shock cardiógeno franco se utilizan dosis más altas de dopamina para incrementar las RVS. Cuando es necesario usar dosis vasoconstrictoras de dopamina en caso de fracaso del miocardio es útil a menudo añadir dobutamina para aumentar el nivel del soporte inótropo positivo más allá del que proporciona la dopamina sola. Si se usa sola en dosis vasoconstrictoras en pacientes con IC avanzada, la dopamina puede aumentar las presiones de llenado cardíacas tanto izquierdas como derechas.[175] Para contrarrestar el aumento de la poscarga y la vasoconstricción periférica se puede combinar dopamina en dosis altas con un vasodilatador como nitroglicerina.

Igual que sucede con la dobutamina, la respuesta inótropa a la dopamina puede atenuarse en pacientes con IC avanzada[178] como consecuencia de la regulación negativa de los receptores β y la depleción de las reservas de catecolaminas en el miocardio.[179] Aunque se tolera bien en general en dosis bajas, las velocidades de infusión más altas de la dopamina pueden provocar taquicardia sinusal y arritmias supraventriculares o ventriculares. Otros efectos adversos de dopamina son la gangrena de dedos en pacientes con enfermedad arterial periférica, necrosis tisular en los lugares de infiltración y náuseas en dosis altas.

Adrenalina y noradrenalina

La adrenalina estimula los receptores β_1- y β_2-adrenérgicos en el miocardio, provocando respuestas cronótropas e inótropas fuertemente positivas. Asimismo, posee efectos agonistas potentes en los receptores α-adrenérgicos vasculares, con lo que aumenta la constricción arterial y venosa. Debido a este último efecto, la adrenalina, igual que la dopamina en dosis altas, tiene una escasa importancia en el tratamiento de la IC aguda descompensada, excepto cuando está complicada por hipotensión grave. Por otra parte, puede ser útil para el tratamiento del bajo gasto cardíaco con o sin bradicardia, inmediatamente después de una circulación extracorpórea o de un trasplante cardíaco.[180] Las infusiones continuas pueden comenzar en dosis bajas de 0,5 a 1 μg/min y luego se van ajustando hasta 10 μg/min según necesidades. La utilización de la adrenalina puede estar limitada por la presencia de taquicardia, arritmias, isquemia como consecuencia del aumento del consumo de oxígeno en el miocardio y oliguria por la vasoconstricción renal.

Los efectos vasculares miocárdicos y periféricos de la noradrenalina son parecidos a los de la adrenalina, excepto porque la noradrenalina estimula poco los receptores β-adrenérgicos vasculares y, por lo tanto, provoca una vasoconstricción más intensa. Por lo tanto, se puede usar noradrenalina para proporcionar un soporte circulatorio temporal en caso de hipotensión grave, por ejemplo, después de cirugía cardíaca o en caso de un shock cardiógeno que complica un IAM. La noradrenalina se utiliza en infusión en dosis de 2 a 10 μg/min. Igual que en el caso de la adrenalina, la utilización de la noradrenalina puede verse limitada por la aparición de arritmias, isquemia miocárdica e insuficiencia renal.

Digoxina

Aunque la digoxina puede administrarse por vía i.v., raras veces se usa como inótropo positivo en el tratamiento de la IC aguda descompensada, si bien puede ser útil en ocasiones para controlar la frecuencia cardíaca en un paciente con IC complicada por fibrilación auricular o aleteo auricular con respuesta ventricular rápida. En esta indicación, la digoxina se administra como dosis de carga de 0,5 a 1 mg i.v. repartida a lo largo de 12 a 24 h. Si el paciente presenta síntomas intensos con compromiso hemodinámico se procederá con prontitud a la cardioversión eléctrica sincronizada. Con menor frecuencia se puede usar amiodarona o ibutilida i.v. para una cardioversión química urgente, mientras el paciente recibe soporte con fármacos inótropos o vasodilatadores. Al existir un riesgo importante de proarritmia *(taquicardia ventricular polimorfa)* con ibutilida, se vigilará estrechamente la telemetría de estos pacientes. Al no disponer de fármacos inótropos positivos seguros para la administración a corto plazo, algunos autores han propuesto efectuar estudios para evaluar los efectos clínicos, hemodinámicos y neurohormonales de la digoxina en pacientes con IC aguda y ritmo sinusal normal, para continuar con un estudio de resultados de gran tamaño.[181]

Ajuste de los medicamentos orales

Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En los pacientes sin hipotensión sintomática ni indicios de hipoperfusión se puede iniciar la administración de inhibidores de la ECA o aumentar sus dosis empíricamente, aunque en pacientes con hiponatremia o presión sistólica en reposo menor de 90 mmHg se puede desarrollar una hipotensión intensa con la primera administración del inhibidor de la ECA. En estos casos, el tratamiento comenzará con captopril en dosis bajas (p. ej., 6,25 mg). En los pacientes que se hayan estabilizado con un vasodilatador i.v., como nesiritida o nitroprusiato, se ajustará gradualmente la dosis de los inhibidores de la ECA, aumentándola a medida que se retira el vasodilatador i.v. En el caso del captopril, la dosis puede aumentarse cada 6 a 8 h, hasta que se alcanza el nivel de vasodilatación deseado a la vez que se evitan los signos de ortostatismo. Cuando el cumplimiento con la medicación no ha sido óptimo puede ser útil cambiar a la administración de un inhibidor de la ECA una vez al día (p. ej., lisinopril o ramipril) en el momento del alta, si bien no todos los pacientes toleran la inhibición de la ECA. Los datos disponibles indican que aproximadamente el 25% de los pacientes con IC avanzada tratados previamente con un inhibidor de la ECA desarrollan una limitación circulatoria o renal, como hipotensión sintomática, empeoramiento de la función renal o hiperpotasemia, cuando se continúa su administración. La intolerancia al inhibidor de la ECA identifica a los pacientes con IC grave y mal pronóstico.[182]

Un ARA puede sustituir al inhibidor de la ECA cuando se presenta tos persistente y molesta que no se debe a la IC o a la enfermedad pulmonar concomitante (v. capítulo 12). Las directrices actualizadas del ACC/AHA también indican que, aunque los inhibidores de la ECA siguen siendo la primera elección para la inhibición del SRAA en la IC, los ARA son una alternativa razonable.[3] Más aún, se puede plantear añadir un ARA en pacientes con síntomas persistentes y fracción de eyección reducida que ya reciben tratamiento con un inhibidor de la ECA,[183] aunque es probable que los ARA produzcan hipotensión, empeoramiento de la función renal e hiperpotasemia, al igual que los inhibidores de la ECA. No hay muchos datos sobre la eficacia y la seguridad de añadir un ARA al tratamiento con un inhibidor de la ECA y un antagonista de la aldosterona. Como cada vez se utilizan más los antagonistas de la aldosterona para reducir la morbilidad y la mortalidad en pacientes con disfunción sintomática del VI[134,135] e IC después de un IM,[136] es fundamental que seamos conscientes de que también aumenta el riesgo de empeoramiento de la función renal e hiperpotasemia, como ya hemos comentado. No obstante, tal como afirman las directrices del ACC/AHA, «hasta que se disponga de más información no se puede recomendar la utilización combinada rutinariamente de los tres inhibidores del SRAA».

Nitratos e hidralacina

La adición de dinitrato de isosorbida a captopril reduce la RVS y las presiones de llenado ventricular más eficientemente que captopril solo.

En algunos pacientes que no pueden tolerar el captopril se puede usar dinitrato de isosorbida solo como vasodilatador eficaz.[184] La administración del dinitrato de isosorbida se inicia normalmente en dosis de 10 mg tres veces al día y puede aumentar hasta una dosis diaria total de 180 a 240 mg. El desarrollo de tolerancia a los nitratos se puede reducir si se utilizan intervalos sin nitrato de 10 a 12 h.[144] Tal como sucede con los inhibidores de la ECA, el cumplimiento puede mejorar si se cambia a una formulación de administración una vez al día (p. ej., mononitrato de isosorbida) antes del alta.

La hidralacina puede ser útil cuando no es fácil retirar los fármacos i.v., cuando no se toleran los inhibidores de la ECA o cuando no se puede lograr un estado clínico o hemodinámico óptimo, a menudo en combinación con nitratos orales. En el estudio African-American Heart Failure Trial (A-HeFT) se demostró que la administración adyuvante de hidralacina y dinitrato de isosorbida mejora la supervivencia en sujetos de raza negra con IC avanzada.[185] La dosis inicial habitual de la hidralacina es de 10 a 25 mg y la dosis máxima es de 75 a 100 mg tres o cuatro veces al día. Los efectos secundarios son frecuentes y en ese estudio consistieron en cefalea (48%), mareos (29%) y náuseas (10%). Además, la hidralacina puede precipitar los episodios de isquemia en pacientes con IC como consecuencia de la miocardiopatía isquémica.[186]

β-bloqueantes

Como ya comentamos en el capítulo 12, y según se recomienda en las directrices del ACC/AHA,[3] todos los pacientes con IC y fracción de eyección reducida deberían recibir tratamiento con un β-bloqueante, salvo que exista alguna contraindicación (p. ej., enfermedad reactiva de las vías respiratorias moderada o grave) o se demuestre intolerancia al tratamiento. Aunque no hay estudios en los que se demuestren los beneficios a largo plazo del bloqueo β en los pacientes con IC y fracción de eyección conservada, la mayoría de los casos de este síndrome clínico tienen otra indicación para el tratamiento antiadrenérgico, como la cardiopatía isquémica o la hipertensión arterial. En el tratamiento de la IC aguda descompensada, surge una pregunta frecuente en el momento del ingreso hospitalario en relación con los antecedentes del tratamiento β-bloqueante. En estos momentos, solo pueden hacerse recomendaciones empíricas basadas en la gravedad en el momento de la presentación. Si el paciente recibe una dosis estable del β-bloqueante y solicita asistencia médica por una reagudización leve de la IC se continuará administrando el β-bloqueante de forma ambulatoria. Si la descompensación aguda es moderada o se precipita por un ajuste reciente de la dosis del β-bloqueante, la dosis se disminuirá al menos en un 50%. Si el paciente se presenta con IC grave con inestabilidad hemodinámica que no se deba a taquiarritmias o hipertensión no controlada, el β-bloqueante se suspenderá hasta que se consiga la estabilización clínica y hemodinámica.

Si se está planteando el tratamiento con un agonista β-adrenérgico como dobutamina, es importante recordar que la administración de β-bloqueantes a largo plazo, especialmente con carvedilol, puede atenuar la respuesta hemodinámica[187] y, por lo tanto, se suspenderá. En cuanto a los pacientes con arritmias auriculares o ventriculares que compliquen la IC grave descompensada, los efectos hemodinámicos de milrinona no parecen comprometerse por la administración concomitante del β-bloqueante.[187] En los pacientes estables con IC de nueva aparición que aún no hayan recibido un β-bloqueante, el inicio prudente antes del alta parece seguro, no prolonga la estancia y mejora la utilización del bloqueo β a largo plazo.[188] La optimización de los medicamentos orales, incluidos los inhibidores de la ECA y los β-bloqueantes, antes del alta se ha convertido en una medición clave del rendimiento del hospital y de cada médico. En particular, la imposibilidad de usar β-bloqueantes es un factor independiente asociado al aumento del riesgo de muerte o rehospitalización en 60-90 días.[189]

Diuréticos orales

Una vez restaurado el equilibrio de líquidos, la selección de la dosis del diurético oral es empírica y habitualmente es necesario ajustar la dosis posteriormente en el hospital y después del alta. Obsérvese que la mayoría de los pacientes siguen una ingesta de sal y líquidos diferente en su domicilio y en el hospital. Como primera aproximación, en dosis del diurético i.v. que fue eficaz puede administrarse como la dosis oral dos veces al día. Se registrará cada día el peso y las ingestas y pérdidas de líquidos y se vigilará estrechamente la función renal y los electrólitos hasta el alta, y la educación del paciente antes del alta respecto a la monitorización del peso y las dosis flexibles de los diuréticos reducen la probabilidad de reingreso por IC.[190] En la mayoría de los casos, la estabilidad clínica y analítica durante 24 h después de suspender los diuréticos i.v. es suficiente para evaluar la probabilidad de que el paciente siga mejorando con el régimen oral.[105] No hay datos que permitan comparar el efecto de diversos diuréticos del asa (p. ej., furosemida frente a torasemida) en los resultados clínicos después de la hospitalización por IC. La elección es empírica y se basa en el tratamiento reciente del paciente o en la intolerancia demostrada, por ejemplo, la alergia a sulfamidas impide la utilización de la furosemida.

Otros aspectos del tratamiento

Restricción de sodio y líquidos

La mayoría de los pacientes con IC avanzada deben recibir una dieta con restricción de sodio (2 g/día) durante su estancia hospitalaria, excepto en los casos, poco frecuentes, en los que la nutrición oral tenga una importancia decisiva. Además, la educación sobre el contenido de sodio de los alimentos habituales puede mejorar durante el ingreso, con el objetivo de mejorar los resultados después del alta.[191] Los pacientes con activación neurohormonal intensa, demostrada por el sodio sérico bajo, pueden tener una sed intensa. La diuresis puede intensificar la sed en un primer momento, pero luego mejora habitualmente durante 1 o 2 semanas a medida que se mantiene el estado de volumen menor y el mecanismo de la sed «se reinicia» a sí mismo. También es adecuado restringir la ingesta de líquidos a 2 l/día en la mayoría de los casos hospitalizados. En los casos de hiponatremia grave o sintomática se restringirá la ingesta de líquidos a 1-1,5 l/día y puede ser necesario administrar sal o solución salina normal y diuréticos. Aunque también pueden utilizarse antagonistas de los receptores de vasopresina para tratar la hiponatremia sintomática asociada a IC aguda descompensada,[29,192] estos fármacos tienen efectos secundarios limitantes (boca seca, sed), no mejoran los resultados a largo plazo[193] y no han sido aprobados para el tratamiento ambulatorio de la IC.

Suplemento de oxígeno

En ausencia de insuficiencia respiratoria aguda, enfermedad pulmonar o vascular pulmonar concomitante o de una derivación derecha-izquierda significativa, los pacientes con IC crónica raras veces presentan desaturación arterial. En esos pacientes, el suplemento de oxígeno no mejora el aporte sistémico de oxígeno y tiene los inconvenientes de irritar las vías respiratorias y limitar el movimiento. La utilización de oxígeno nasal a menudo es una medida empírica y puede aportar un beneficio subjetivo, quizás al suprimir la disnea central. En algunos casos, el oxígeno puede reducir la resistencia vascular pulmonar elevada y mejorar la función del corazón derecho, aunque se ha demostrado que la administración de oxígeno al 100% reduce el gasto cardíaco y aumenta la PECP en pacientes con IC moderada o grave.[194] Los datos de farmacología básica también demuestran que la hiperoxemia puede causar vasoconstricción coronaria en pacientes con cardiopatía isquémica.[195] No obstante, se recomienda añadir un suplemento de oxígeno en los pacientes con IAM complicado por la IC, y su uso puede aportar beneficios, solo o en combinación con la presión positiva en las vías respiratorias (CPAP) en pacientes con apnea central o apnea obstructiva del sueño, respectivamente.[196]

Arritmias ventriculares

Pueden aparecer extrasístoles ventriculares y taquicardia ventricular no sostenida hasta en el 80% de los pacientes hospitalizados con IC. Su aparición se correlaciona con la gravedad de la IC y con la mortalidad por cualquier causa,[197] pero no hay datos que demuestren que su supresión con fármacos antiarrítmicos mejore el pronóstico. Es necesario tratar las arritmias ventriculares que comprometan la perfusión o provoquen síntomas. En pocos casos es necesaria su supresión con fármacos como la lidocaína y, a menudo, se complica por los efectos secundarios. La amiodarona es el antiarrítmico de elección en pacientes con IC aguda descompensada y puede administrarse como carga i.v. u oral[198] sin dejar de vigilar estrechamente los posibles efectos secundarios relacionados con los efectos inótropos negativos o, en algunos casos, los efectos secundarios pulmonares.[199] Las alternativas menos eficaces son mexiliteno o dofetilida por vía oral, mientras que la dronedarona está

contraindicada en la IC. También está indicado buscar factores reversibles como la isquemia, los trastornos electrolíticos o la prolongación de QT inducida por los fármacos. La taquicardia ventricular resistente a fármacos como consecuencia de la cicatrización del miocardio puede ser susceptible de ablación mediante radiofrecuencia, alcohol o cirugía (v. capítulo 23).[200] En cuanto a los pacientes con arritmias ventriculares inestables que complican el shock cardiógeno, puede ser necesario usar el balón de contrapulsación intraaórtico o el DAV percutáneo para mejorar la perfusión coronaria y reducir la poscarga ventricular.[201] En los pacientes con miocardiopatía crónica isquémica o no isquémica y una probabilidad razonable de supervivencia a 1 año debería plantearse la implantación de un DCI según los estudios de prevención primaria[202,203] y las directrices revisadas de los Centers for Medicare and Medicaid Services (v. capítulo 22 y Anexo).

Anticoagulación

Aunque los pacientes con fracción de eyección baja y ventrículo dilatado tienen un aumento del riesgo de tromboembolia, no hay datos prospectivos que apoyen la utilización rutinaria de la anticoagulación en la IC crónica. La anticoagulación está indicada en pacientes con factores de riesgo adicionales, como la fibrilación auricular (paroxística o persistente), antecedentes de un episodio de embolia o signos ecocardiográficos de trombos intracavitarios. También se prestará atención a la anticoagulación de pacientes con IC con contraste ecográfico espontáneo, acinesia o aneurisma apical o trastornos subyacentes que se pueden asociar al aumento de riesgo de episodios de tromboembolia (amiloidosis, fracaso de la compresión del ventrículo izquierdo o miocardiopatía dilatada familiar con antecedente de tromboembolia en familiares de primer grado) y también en pacientes con IC aguda como consecuencia de una miocardiopatía periparto o miocarditis fulminante.[3] Durante la hospitalización estos pacientes se pueden tratar con heparina no fraccionada i.v., que se suspenderá en el momento de realizar procedimientos invasivos. La detección sistemática de la tromboembolia venosa está indicada cuando los pacientes solicitan asistencia médica con edema unilateral o bilateral asimétrico de las extremidades inferiores, dolor torácico de tipo pleurítico, aumento de la disnea o presíncope. La elevación no explicada de la resistencia vascular pulmonar y el fracaso del VD deben hacer plantear el posible diagnóstico de hipertensión pulmonar crónica tromboembólica.[204] En los pacientes hospitalizados debe usarse la profilaxis frente a la tromboembolia venosa con heparina no fraccionada en dosis bajas, heparina de bajo peso molecular o fondaparinux, salvo que estén contraindicadas.[3,105] Cuando esté contraindicada la anticoagulación se pueden usar dispositivos de compresión neumática intermitente o medias de compresión gradual.

Enfermedades asociadas

La hospitalización por IC aguda descompensada es el momento ideal para evaluar y optimizar el tratamiento de enfermedades asociadas como la diabetes, la anemia y la apnea del sueño (v. capítulo 12). Los beneficios cardiovasculares a largo plazo del control estricto de la glucemia con insulina son de sobra conocidos.[205] En los pacientes tratados con fármacos orales es importante saber que las tiazolidinedionas, que tienen efectos accesorios importantes en el metabolismo lipídico y la función endotelial,[206] pueden aumentar la retención de líquido y reagudizar la IC, y este efecto se exacerba por la administración concomitante de insulina. Además, la administración de metformina, otro sensibilizante de insulina muy utilizado, se asocia a un riesgo bajo de acidosis láctica que puede ser mortal, y está contraindicada en pacientes con IC inestable o aguda con riesgo de hipoperfusión, empeoramiento de la función renal e hipoxemia. La anemia también es frecuente en pacientes con IC avanzada y se asocia al aumento de la morbilidad y la mortalidad.[67,207] Los estudios piloto hacen pensar en que los síntomas y la situación funcional mejoran si se corrige la anemia con fármacos estimulantes de la eritropoyesis (FEE) y hierro, y se pueden reducir así las tasas de reingreso por IC.[208] No obstante, en estudios clínicos de mayor tamaño sobre FEE en pacientes con anemia, diabetes y nefropatía crónica se han planteado dudas sobre el aumento de la fórmula cardiovascular, incluido el accidente cerebrovascular.[209] Para obtener datos definitivos sobre el balance de riesgos y beneficios del tratamiento de la anemia en la IC deben efectuarse estudios controlados y aleatorizados.

Programación del alta y asistencia inmediata después del alta

Las tasas de reingreso después del tratamiento de la IC aguda son altas, y ascienden hasta el 25% a los 60 días y hasta el 50% a los 6 meses.[11,12] Los pacientes que tendrán un riesgo alto de reingreso hospitalario pueden predecirse por una serie de parámetros clínicos y analíticos valorados antes del alta, como son la utilización de inótropos positivos o la no utilización de inhibidores de la ECA, congestión persistente, empeoramiento de la función renal y concentraciones elevadas del péptido natriurético (tabla 14-9). Después del alta, la capacidad de mantener al paciente sin congestión identifica a una población que tiene buenas perspectivas de supervivencia a pesar de los antecedentes de IC grave.[210] Si bien aún no se han establecido los criterios objetivos que determinen el momento óptimo del alta, se han propuesto algunas directrices empíricas (cuadro 14-3). Idealmente, todos los pacientes deberían haber alcanzado un estado de volumen cercano al óptimo y cambiar de forma adecuada a los diuréticos orales. Como ya hemos comentado, en pacientes con IC y fracción de eyección reducida está indicado utilizar inhibidores de la ECA y β-bloqueantes o demostrar la intolerancia, y estas medidas permiten valorar la calidad asistencial. La educación de los pacientes y la familia, junto a las instrucciones escritas al alta, deben abordar el nivel de actividad, la restricción de sodio y líquidos, los medicamentos, la vigilancia del peso y las citas de seguimiento. También es importante que los pacientes y sus cuidadores sepan todo lo que tienen que saber y con quién contactar si los síntomas empeoran. No dar la formación antes del alta se asocia con fuerza al del riesgo de reingreso por IC.[190]

En los pacientes con IC avanzada o con riesgo alto de reingreso, incluidos los ancianos, la derivación a un programa de tratamiento de su enfermedad puede ser una medida adyuvante importante para mantener la estabilidad clínica y prevenir el reingreso precoz.[211] Además, los programas multidisciplinarios más eficaces pueden mejorar los resultados de la IC, como la supervivencia y la calidad de vida, sin aumentar los costes de la asistencia sanitaria.[212] La primera visita de seguimiento debería tener lugar en 1 o 2 semanas después del alta. Las enfermeras

TABLA 14-9 Factores predictivos de reingreso por insuficiencia cardíaca evaluados antes del alta

FACTORES	FACTOR PREDICTIVO
Clínicos	
Capacidad funcional	Descenso de la capacidad de ejercicio submáxima durante el ingreso[257]
Congestión	Indicios clínicos o hemodinámicos de congestión al alta[258] o poco después[211]
Arritmias	Arritmias auriculares o ventriculares nuevas durante el ingreso[259]
Asincronía	Duración prolongada del QRS (≥120 ms)[260]
Tratamiento parenteral	Utilización de inótropos positivos durante el ingreso[174] o al alta[119]
Tratamiento oral	No se utilizan inhibidores de la ECA o β-bloqueantes al alta[189]
Analíticos	
Péptidos natriuréticos	Incremento de las concentraciones de péptidos natriuréticos durante el ingreso o concentraciones elevadas al alta[68]
Función renal	Empeoramiento de la función renal durante el ingreso[261] o elevación de creatinina sérica al alta[98]
Sodio sérico	Hiponatremia persistente durante el ingreso[262]
Troponina	Conversión de troponina negativa a positiva durante el ingreso[34]

ECA, enzima conversora de angiotensina.
Modificado de Gheorghiade M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:557.

Cuadro 14-3 Criterios para el alta

Recomendados para todos los pacientes con insuficiencia cardíaca
Se abordan los factores de reagudización
Se consigue un estado de volumen casi óptimo
Transición desde diuréticos intravenosos a orales completada con éxito
Se educa al paciente y a su familia
Se comprueba la fracción de eyección ventricular izquierda
Se inicia el consejo para abandonar el hábito tabáquico
Se consigue el tratamiento farmacológico óptimo (inhibidor de la ECA/ARA y β-bloqueante) o se demuestra la intolerancia*
Visita de seguimiento programada en 7-10 días

Se valorará en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada o resistente
No se administra un fármaco vasoactivo por vía intravenosa y un régimen oral estable durante 24 h
Deambulación antes del alta para evaluar la capacidad funcional después del tratamiento
Implantar planes de tratamiento vigentes después del alta (p. ej., VNA o seguimiento telefónico)
Derivación para tratamiento de la enfermedad (si es posible)

*Para pacientes con descenso de la fracción de eyección ventricular izquierda.
ARA, antagonista del receptor de angiotensina; *ECA*, enzima conversora de angiotensina; *VNA*, asociación de enfermeros visitadores.
Modificado de Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2010;16:e1.

visitadoras con experiencia en el tratamiento de la IC pueden ayudar a controlar la enfermedad de los pacientes con limitaciones de transporte o desplazamiento.[213]

Consideraciones especiales

Soporte circulatorio mecánico

En los pacientes con compromiso hemodinámico grave que no responden a inótropos positivos o a fármacos vasopresores se prestará atención urgente al soporte con balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA) o DAV percutáneo. En caso de shock cardiógeno que complica un IAM se utiliza habitualmente el BCIA para reducir la isquemia al mejorar el flujo sanguíneo coronario diastólico y mejorar la hemodinámica al reducir la poscarga miocárdica a la espera de recibir el tratamiento más definitivo, como la revascularización percutánea o quirúrgica o la reparación de una complicación mecánica (rotura de un músculo papilar o comunicación interventricular). Además, el BCIA puede apoyar al paciente a la espera de la recuperación espontánea de un miocardio aturdido como consecuencia de una isquemia, una miocarditis aguda o una miocardiopatía por estrés.[214] Las contraindicaciones absolutas al BCIA son la insuficiencia aórtica y la disección aórtica. La enfermedad arterial periférica importante que afecte a la aorta abdominal o a las arterias iliofemorales también es una contraindicación. Para un análisis más detallado de la utilización del BCIA en caso de IAM, con la técnica de inserción, la monitorización y las complicaciones, véase el capítulo 10 y el Anexo.

Los DAV percutáneos también pueden usarse para el soporte hemodinámico temporal de los pacientes con shock cardiógeno.[215] Estos dispositivos de flujo continuo normalmente extraen sangre de la aurícula izquierda utilizando una cánula transeptal o del ventrículo izquierdo utilizando un catéter introducido por vía retrógrada a través de la válvula aórtica, y la expulsan hacia la arteria femoral o la aorta ascendente, respectivamente. Un DAV percutáneo puede generar hasta 5 l/min de flujo sanguíneo y revierte con rapidez la disfunción de órganos diana asociada a un shock cardiógeno grave y resistente al tratamiento. Aunque en los estudios abiertos que comparan el DAV percutáneo con el BCIA se ha demostrado un beneficio hemodinámico mayor, no se han podido demostrar diferencias en la morbilidad o mortalidad a corto plazo.[216,217] Los riesgos más importantes asociados a esos dispositivos son hemorragia, accidente cerebrovascular, infección y complicaciones vasculares.

En los pacientes con IC terminal, empeoramiento de la hemodinámica y disfunción de órganos diana también se han utilizado sucesivamente el BCIA o el DAV percutáneo como puente para la implantación quirúrgica del DAV, el denominado *puente hasta el puente* o hasta el trasplante cardíaco.[218] En esta indicación se puede mantener la perfusión sistémica y conservarse la función de los órganos diana mientras se espera el corazón de un donante. No obstante, los tiempos en la lista de espera se están prolongando en muchas regiones y el BCIA y el DAV percutáneo no son métodos viables para proporcionar un soporte prolongado que dure semanas o meses, e impiden la rehabilitación que debe realizarse antes del trasplante. Un DAV duradero implantado quirúrgicamente ofrece la mejor alternativa para un soporte circulatorio de larga duración, permite la rehabilitación física y nutricional y revierte la disfunción renal y hepática antes del trasplante[219] o, más raramente, antes de que se recupere el miocardio.[220] Los DAV se están implantando cada vez más para el denominado tratamiento permanente o de destino en casos seleccionados que no son candidatos al trasplante cardíaco debido a la edad o a las enfermedades asociadas.[221]

Las indicaciones generales y las técnicas quirúrgicas de la implantación de un dispositivo de asistencia VI (DAVI), de un dispositivo de asistencia biventricular (DABIV) o de un corazón artificial total (CAT) y la asistencia perioperatoria de los pacientes con DAV se comentan en el capítulo 15 y en el Anexo. Las decisiones sobre la utilización del SCM deben tomarse tras consultar con el cardiólogo especializado en enfermedades avanzadas y con el cirujano responsable del DAV/trasplante, y para ello es necesaria la colaboración de un equipo multidisciplinario.[222]

Edema agudo de pulmón

Los principios descritos anteriormente se han desarrollado principalmente para tratar la descompensación aguda de la IC crónica. Se aplican principios parecidos al edema agudo de pulmón, que en ocasiones se denomina *IC aguda*, con algunas consideraciones especiales. A diferencia del abordaje utilizado en la reagudización de la IC crónica, el objetivo principal del tratamiento del edema agudo de pulmón es la estabilización temporal hasta que se pueda utilizar una intervención mecánica definitiva o se produzca la recuperación espontánea. Uno de los objetivos principales es diseñar un régimen oral efectivo para estabilizar a los pacientes ambulatorios.

En caso de un IAM, la IC se puede desarrollar y evolucionar con rapidez, y el paciente puede sufrir un dolor precordial intenso. Si no hay un shock cardiógeno, la presión arterial está habitualmente elevada como consecuencia de la vasoconstricción del mecanismo adrenérgico y puede sospecharse, incorrectamente, que el edema de pulmón se debe a una cardiopatía hipertensiva. No obstante, ahora es poco frecuente ver crisis hipertensivas[223] y la exploración del fondo de ojo indicará habitualmente si en realidad hay cardiopatía hipertensiva. Además, la ecocardiografía puede ser útil para definir la patogenia del edema agudo de pulmón. En la mayoría de los pacientes con edema de pulmón hipertensivo y función normal del VI el edema se debe a la reagudización de la disfunción diastólica más que a una disfunción sistólica transitoria, isquemia miocárdica o insuficiencia mitral grave (fig. 14-14).[224] El registro Studying the Treatment of Acute Hypertension (STAT) es una encuesta multicéntrica observacional efectuada en EE. UU. sobre las prácticas de tratamiento y los resultados en pacientes con hipertensión aguda grave que reciben tratamiento antihipertensivo por vía parenteral.[225] En un informe reciente de este registro sobre un subgrupo de pacientes con IC hipertensiva aguda, definida como edema de pulmón en la radiografía de tórax o concentración elevada del péptido natriurético, se demostró que los pacientes con IC hipertensiva tenían una función renal peor y una fracción de eyección más baja, así como más probabilidades de requerir ingreso en la UCI y ventilación con presión positiva no invasiva en comparación con los pacientes con una urgencia hipertensiva sin IC.[226] La tasa de reingreso a los 90 días fue también mayor (46 frente a 35%; $P = 0{,}001$). Como se demostró en caso de IC aguda descompensada (v. tabla 14-9), los factores asociados a reingreso presentes en el momento del alta fueron concentraciones séricas más altas de BUN y creatinina y elevación del BNP.

El diagnóstico del shock cardiógeno que complica el IAM se retrasa en algunos casos cuando la presión arterial se mantiene mediante una taquicardia sinusal. El soporte inótropo positivo i.v. no debe posponerse por los problemas derivados del aumento de la demanda miocárdica

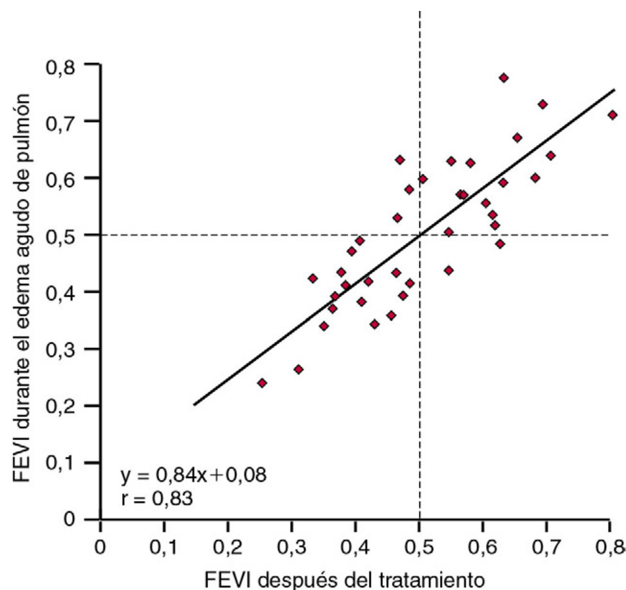


FIGURA 14-14 Relación entre fracción de eyección ventricular izquierda *(FEVI)* durante el edema agudo de pulmón y 1 a 3 días después de su tratamiento en 38 pacientes (14 hombres y 24 mujeres, de 67 ± 13 años de edad). Las *líneas de puntos* indican los valores normales de la FEVI. *(Modificado de Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension.* N Engl J Med *2001;344:17.)*

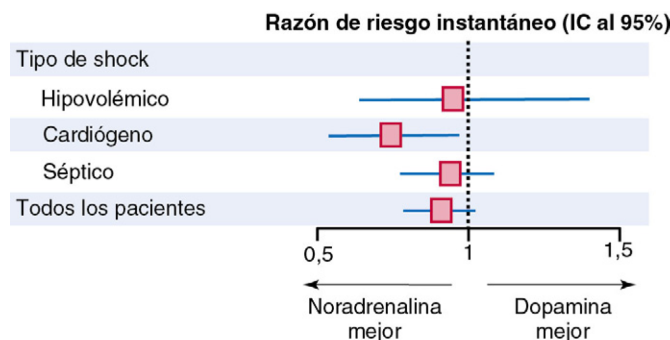


FIGURA 14-15 Noradrenalina frente a dopamina para el tratamiento del shock: estudio Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients II. Se muestra un diagrama de bosque para el análisis de subgrupos predefinido según el tipo de shock. Un total de 1.044 pacientes tenían shock séptico, 280 tenían shock cardiógeno y 263 tenían shock hipovolémico. *IC,* intervalo de confianza. *(Modificado de De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock.* N Engl J Med *2010;362:779.)*

de oxígeno, que también aumenta como consecuencia del aumento de las presiones de llenado ventriculares. Se puede iniciar la administración de dobutamina mientras se implanta el CAP para monitorizar las condiciones de carga y la respuesta al tratamiento. Al contrario que los objetivos hemodinámicos buscados en un corazón con dilatación crónica, la presión arterial sistémica baja y el descenso del gasto cardíaco se toleran peor en pacientes con una hemodinámica previamente normal y pueden necesitar presiones de llenado más altas para obtener el máximo gasto cardíaco posible. En caso de hipotensión importante se debe iniciar la administración de dopamina o noradrenalina para mantener la presión sistólica por encima de 80 mmHg. En un estudio aleatorizado reciente de pacientes que necesitaban tratamiento vasopresor para el tratamiento del shock[227] la tasa de muerte a 28 días fue significativamente mayor en los casos con shock cardiógeno que recibieron dopamina en comparación con los que recibieron noradrenalina ($P = 0,03$; fig. 14-15).

Para reducir la isquemia y los síntomas asociados se puede administrar nitroglicerina primero sublingual y después i.v., lo que también puede proporcionar vasodilatación arterial cuando la RVS es alta. Si los síntomas no se alivian inmediatamente con nitroglicerina, es eficaz la administración de sulfato de morfina por vía i.v. al provocar venodilatación leve y reducción de la precarga. No obstante, algunos datos indican una posible asociación entre el uso de morfina y los resultados adversos en la IC aguda descompensada, que incluyen ventilación mecánica, ingreso en la UCI y aumento de la mortalidad.[228] El nitroprusiato puede provocar un «robo coronario» en caso de isquemia aguda, y deberá evitarse su uso salvo en pacientes con hipertensión grave. Como el estado de volumen corporal total es habitualmente normal, raras veces se necesitan diuréticos durante la fase aguda del infarto, excepto como tratamiento inicial del edema de pulmón. Se valorará emplear un BCIA o un DAV percutáneo si el descenso del gasto cardíaco es muy importante, si las presiones de llenado están muy elevadas o en caso de isquemia continuada. La evaluación de la intervención definitiva, como la revascularización, no debe retrasarse mediante intentos prolongados de estabilizar al paciente con tratamiento farmacológico. En un estudio de referencia del shock cardiógeno que complica el IAM, la mortalidad global a los 30 días no difiere entre los pacientes aleatorizados para recibir la revascularización de urgencia o estabilización inicial con tratamiento médico, si bien la mortalidad a 6 meses fue menor en el grupo de revascularización (50 frente a 63%; $P = 0,027$).[229]

Los pacientes con IC aguda secundaria a una insuficiencia valvular mitral o aórtica de nueva aparición (p. ej., por una endocarditis bacteriana aguda) son enormemente sensibles a la reducción de la poscarga. La vasodilatación arterial con nitroprusiato i.v. seguida por vasodilatadores orales mejora a menudo el flujo anterógrado en gran medida[230] y permite valorar la sustitución valvular programada. También se ha usado el nitroprusiato para estabilizar con éxito a los pacientes críticos con estenosis aórtica grave y disfunción del VI (fig. 14-16) que están esperando una sustitución valvular aórtica definitiva[231] o la valvuloplastia percutánea con balón como puente a la cirugía valvular aórtica.[232]

Se ha propuesto utilizar la ventilación con presión positiva no invasiva (VPPNI) en el servicio de urgencias o la UCI para aliviar la disnea y mejorar los resultados en pacientes con edema agudo de pulmón cardiógeno. Aunque los primeros estudios planteaban dudas sobre la posible precipitación de un IM, en estudios aleatorizados posteriores y en un metaanálisis se apuntaba a que la ventilación no invasiva reducía la necesidad de intubación y la mortalidad.[233] En el estudio Three Interventions in Cardiogenic Pulmonary Oedema (3PCO) se asignaron aleatorizadamente a 1.060 pacientes para recibir tratamiento con oxígeno, CPAP (5 a 15 cm H_2O) o VPPNI (presión inspiratoria, 8 a 20 cm H_2O; presión espiratoria, 4 a 10 cm H_2O).[234] A los 7 días no se encontraron diferencias significativas en la tasa de mortalidad entre los pacientes que recibieron tratamiento con oxígeno (9,8%) y los que recibieron la ventilación no invasiva (9,5%; $P = 0,87$; fig. 14-17), y tampoco en el criterio de valoración combinado de muerte o intubación. No obstante, la ventilación no invasiva indujo una mejoría más rápida de la disnea, la frecuencia cardíaca, la hipercapnia y la acidosis. Según esos datos, las directrices de la HFSA recomendaban considerar la utilización de la VPPNI en los pacientes con disnea intensa con signos clínicos de edema de pulmón.[105]

La evaluación y el tratamiento de los pacientes con miocarditis aguda se comentan en el capítulo 12. Lieberman et al.[235] clasificaron la miocarditis como *fulminante, aguda (no fulminante), activa crónica* o *crónica persistente* según los criterios clínico-patológicos. Los pacientes con miocarditis fulminante presentan el retraso mínimo entre los síntomas víricos iniciales y el inicio de la IC, y acudían inicialmente con un compromiso hemodinámico importante. No obstante, tienen una probabilidad mayor de recuperar la función del VI y un pronóstico excelente a largo plazo.[236] Cuando se sospecha esta entidad clínica diferenciada y se confirma mediante la biopsia endomiocárdica, está justificado utilizar un soporte hemodinámico intensivo que incluye la utilización de fármacos inótropos positivos y dispositivos mecánicos de soporte circulatorio como puente hasta la recuperación de los pacientes. Una excepción es la miocarditis de células gigantes, en la que es improbable que los pacientes se recuperen incluso con tratamiento inmunodepresor adyuvante, y en estos casos se valorará el trasplante cardíaco urgente.[237,238]

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada

La fisiopatología de la IC con fracción de eyección conservada se comenta más arriba, en el capítulo 12 y en otras revisiones.[21,27,239] Los factores precipitantes habituales de la descompensación aguda son la isquemia, la hipertensión y la sobrecarga de volumen, y todos ellos requieren un tratamiento intensivo. Aunque el gasto cardíaco puede estar reducido, en pocos casos se necesitan fármacos inótropos positivos i.v. para mantener la perfusión de órganos vitales, aunque pueden reagudizar la taquicardia o las arritmias. La administración de dopamina en dosis bajas (2 a 3 μg/kg/min) colabora con la diuresis en algunos casos. La hipertensión sistémica es un objetivo frecuente del tratamiento y los vasodilatadores, que a menudo se utilizan en combinación, pueden ajustarse sin necesitar la monitorización hemodinámica. Los inhibidores de la ECA, los ARA y los antagonistas del calcio pueden reducir la presión arterial y mejorar la distensibilidad ventricular. Los nitratos orales, tópicos o i.v. pueden usarse para reducir las presiones de llenado ventriculares y mejorar la tolerancia al ejercicio y también para tratar la isquemia miocárdica. Sin embargo, en algunos pacientes la hipotensión postural puede limitar la utilización de los nitratos o de otros vasodilatadores.

Además del control de la presión arterial y del estado de los líquidos, el control de la frecuencia cardíaca es esencial para prevenir o tratar la isquemia asociada a la IC con una fracción de eyección conservada. Además, los β-bloqueantes y los antagonistas del calcio son fármacos cronótropos negativos útiles. En los pacientes que solicitan asistencia con arritmias auriculares de nueva aparición es importante restaurar el ritmo sinusal para lograr que el gasto cardíaco sea el adecuado. Mientras se espera la anticoagulación terapéutica se pueden usar β-bloqueantes, antagonistas del calcio o digoxina para controlar la respuesta ventricular. Cuando esté contraindicada la anticoagulación crónica se obtendrá un ecocardiograma transesofágico antes de la cardioversión para evaluar la presencia de trombos intracardíacos.[180] También se valorará la cardioversión eléctrica o química en los pacientes con IC crónica y fibrilación auricular en los que no se pueda conseguir el control adecuado de la frecuencia. Como alternativa, se puede plantear la ablación de la unión auriculoventricular con estimulación ventricular de reserva con marcapasos. En esta situación, si la FEVI está aunque sea solo ligeramente reducida (40-50%) se planteará comenzar la resincronización cardíaca con un marcapasos para prevenir que la disfunción del VI aumente y que reaparezca la IC por la estimulación apical del VD con marcapasos.[240]

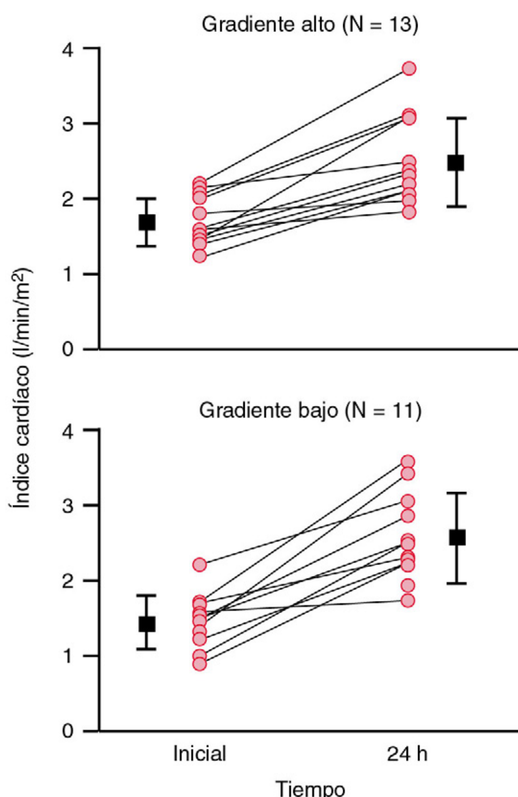


FIGURA 14-16 Variación del índice cardíaco 24 h después de comenzar la infusión de nitroprusiato en subgrupos de pacientes con disfunción ventricular izquierda y estenosis aórtica grave en función de la media del gradiente de presión en la válvula aórtica en el momento inicial (≤30 mmHg [gradiente bajo] frente a >30 mmHg [gradiente alto]; *P* = 0,2). *(Modificado de Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB, et al. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis.* N Engl J Med *2003;348:1756.)*

Promesas no cumplidas y direcciones futuras

El último fármaco vasoactivo aprobado para el tratamiento de la IC aguda descompensada fue la nesiritida en 2001. Como ya hemos comentado, el entusiasmo inicial se atenuó ante las dudas que planteaban la insuficiencia renal[122] y la mortalidad,[150] y en el estudio ASCEND-IC se demostró recientemente en aproximadamente 7.000 pacientes que no había ventajas en comparación con placebo en la morbilidad o la mortalidad a 30 días.[153] Ante los posibles efectos secundarios de los fármacos inótropos positivos[121,174] y el hecho, cada vez más conocido,

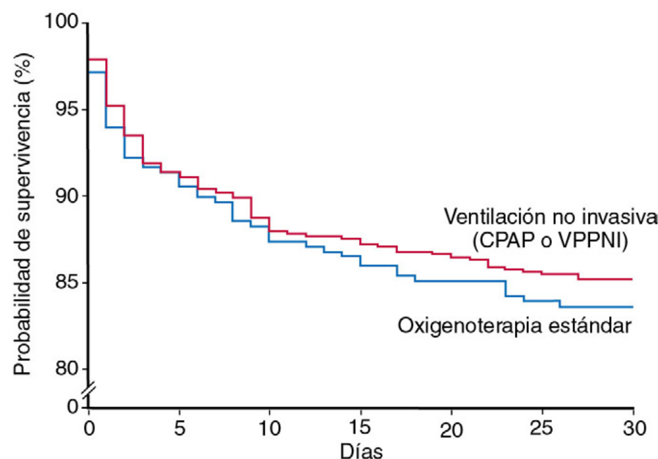


FIGURA 14-17 Importancia de la ventilación no invasiva en pacientes con edema agudo de pulmón cardiógeno. Se muestran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de la comparación entre la ventilación no invasiva (con presión positiva continua en vías respiratorias *[CPAP]* o ventilación con presión positiva no invasiva *[VPPNI]*) y oxigenoterapia estándar. No se describieron diferencias significativas en el criterio de valoración principal de mortalidad a los 7 días entre los pacientes que recibieron ventilación no invasiva (9,5%) y los que recibieron oxígeno (9,8%; razón de posibilidades: 0,97; intervalo de confianza al 95%: 0,63 a 1,48; *P* = 0,87). *(Modificado de Gray A, Goodacre S, Newby DE, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema.* N Engl J Med *2008;359:142.)*

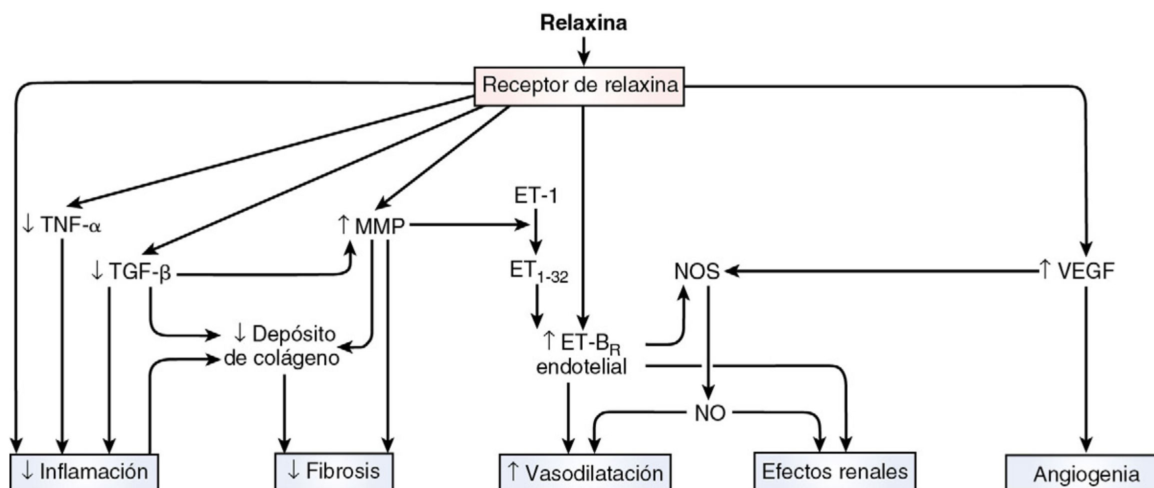


FIGURA 14-18 Biología de la relaxina y posibles efectos beneficiosos en la insuficiencia cardíaca. Los datos obtenidos en personas indican que la relaxina revierte la vasoconstricción sistémica y renal y aumenta la distensibilidad vascular, normalizando la hemodinámica central y regional. Los datos experimentales indican que también posee efectos antiinflamatorios y antifibróticos que pueden atenuar la remodelación ventricular. *ET,* endotelina; *MMP,* metaloproteinasa de matriz; *NO,* óxido nítrico; *NOS,* sintasa del óxido nítrico; *TGF,* factor transformador del crecimiento; *TNF,* factor de necrosis tumoral; *VEGF,* factor de crecimiento endotelial vascular. *(Modificado de Teichman SL, Unemori E, Teerlink JR, et al. Relaxin: review of biology and potential role in treating heart failure.* Curr Heart Fail Rep *2010;7:75.)*

de que el síndrome cardiorrenal contribuya a los resultados adversos, las investigaciones clínicas más recientes se han centrado en el desarrollo de otros vasodilatadores, fármacos que conserven el riñón e inótropos más seguros.[241]

Las concentraciones plasmáticas de arginina vasopresina están elevadas en pacientes con IC y se correlacionan con resultados peores.[29] Los efectos adversos de la vasopresina están mediados por los receptores V_{1a} en la vasculatura y el miocardio, provocando la vasoconstricción y la inotropía positiva, respectivamente, y los receptores V_2 del riñón, provocando retención de agua. Los antagonistas de los receptores de vasopresina son una clase nueva de fármacos que se desarrollaron para mejorar la hemodinámica, atenuar la progresión de la enfermedad y mejorar la supervivencia de la IC.[29,242] Sin embargo, y según los datos neutros de resultados, estos fármacos solo han sido aprobados para el tratamiento de la hiponatremia. En los pacientes con IC avanzada la administración de conivaptán, un antagonista del receptor V_{1a}/V_2 combinado, redujo la PECP y la presión en la aurícula derecha y provocó un incremento de la diuresis dependiente de la dosis.[243] Por otro lado, la administración de tolvaptán, un antagonista oral selectivo del receptor V_2, aumentó el volumen de orina y redujo el peso corporal en comparación con placebo en pacientes con IC aguda descompensada,[244] y aumentó las concentraciones séricas de sodio en pacientes con hiponatremia.[245]

En el estudio Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST)[193] se asignaron aleatorizadamente en las primeras 48 h de su ingreso a 4.133 pacientes con empeoramiento de la IC para recibir tolvaptán oral (30 mg una vez al día) o placebo además del tratamiento de referencia. Durante una mediana de seguimiento de 10 meses no se encontraron diferencias en la mortalidad (tolvaptán, 25,9%; placebo, 26,3%; $P = 0,68$) o en el criterio de valoración combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por IC entre los dos grupos. Aunque el tolvaptán mejoró significativamente el edema a los 7 días, la retirada del fármaco debido al aumento de la sed y boca seca fue más frecuente. En estudios piloto de fase II en IC aguda descompensada el conivaptán no fue diferente que el placebo en varios resultados clínicos e, igual que el tolvaptán, se ha aprobado solo para el tratamiento de la hiponatremia euvolémica o hipervolémica.

La relaxina es un péptido humano natural que se identificó en un primer momento como una hormona de la reproducción. Producida por el cuerpo lúteo en el ovario y en la placenta, la relaxina ejerce sus efectos vasodilatadores sistémicos al estimular los receptores de endotelina tipo B en las células del endotelio vascular.[246] Otros efectos beneficiosos en la IC hacen pensar que, según los nuevos datos sobre la biología de la relaxina, afectan a la excreción de sodio y agua, reducción de la inflamación y cardioprotección (fig. 14-18). Teerlink et al.[247] realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo de determinación de dosis de relaxina (10 a 250 μg/kg/día) en 234 pacientes con IC aguda y disfunción renal leve o moderada. En comparación con placebo, la administración de relaxina mejoró la disnea y tendió a reducir la morbilidad y la mortalidad a corto plazo, aunque se observaron hipotensión y empeoramiento de la función renal con las dosis más altas. Con el estudio Efficacy and Safety of Relaxin for the Treatment of Acute Heart Failure (RELAX-AHF) se pretende aleatorizar a 1.160 pacientes con IC aguda descompensada y presión sistólica mayor de 125 mmHg para recibir una infusión de relaxina en dosis de 30 μg/kg/día o placebo durante 48 h. La medición principal del resultado es el alivio de la disnea durante 5 días.

Una limitación de la mayoría de los fármacos inótropos positivos, como dobutamina y milrinona, es que actúan aumentando el calcio intracelular en el miocito y, por lo tanto, pueden causar taquicardia y arritmias. El levosimendán es un derivado del dinitrilo de piridazinona, que mejora la sensibilidad al calcio de los miofilamentos a través de la unión a troponina C dependiente de calcio.[250] Otras acciones farmacológicas son la inhibición leve de la PDE y la activación de los canales de potasio. En pacientes con IC moderada o grave como consecuencia de una miocardiopatía isquémica o no isquémica, la infusión de levosimendán durante 6 h causó incrementos rápidos del volumen por latido y del índice cardíaco dependientes de la dosis y redujo la PECP y la presión en la aurícula derecha con solo un incremento poco importante de la frecuencia cardíaca.[249] El levosimendán fue bien tolerado y pareció mejorar los síntomas sin provocar arritmias. No obstante, otros datos obtenidos en la fase II[250] indicaron que la hipotensión y las arritmias podrían limitar la utilización de levosimendán en pacientes con IC aguda descompensada. En otro estudio aleatorizado, controlado y doble ciego no se demostraron diferencias entre el levosimendán y la dobutamina en la mortalidad por cualquier causa a los 180 días (26 frente a 28%, respectivamente; razón de riesgo instantáneo: 0,91; intervalo de confianza al 95%: 0,74 a 1,13; $P = 0,4$).[251] El uso de levosimendán no está aprobado en EE. UU.

Los inótropos disponibles para el uso clínico, incluido el levosimendán, aumentan la contractilidad cardíaca indirectamente a través de las cascadas de señalización. El omecantiv mecarbilo es una molécula pequeña que activa selectivamente la miosina cardíaca al aumentar la velocidad de transición de la miosina a un estado potente generador de fuerzas unido a actina.[252] En modelos de animales de IC la administración de omecantiv mecarbilo indujo el aumento mantenido de la función cardíaca al aumentar la duración de la eyección del VI sin modificar su velocidad de contracción (dP/dt del VI).[253] Más aún, este efecto inótropo positivo se produjo sin que aumentase el consumo miocárdico de oxígeno o se produjese su desensibilización, como se observa con la dobutamina. En estudios de demostración de la eficacia

de pequeño tamaño en personas normales[254] y en pacientes con IC sistólica[255] se han obtenido otros datos que apoyan el desarrollo del omecantiv mecarbilo para el tratamiento de la IC aguda descompensada, con incrementos dependientes de la dosis del volumen por latido y de la fracción de eyección. No obstante, en los primeros estudios clínicos también se han planteado dudas sobre la aparición de hipotensión e isquemia limitantes de la dosis. Actualmente, se está llevando a cabo otro estudio de mayor tamaño (n = 600) para evaluar la relación riesgo/beneficio de este fármaco en la IC aguda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ko DT, Tu JV, Masoudi FA, et al. Quality of care and outcomes of older patients with heart failure hospitalized in the United States and Canada. *Arch Intern Med* 2005;165:2486.
2. Gheorghiade M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:557.
3. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:e391-e479.
4. Goodlin SJ. Palliative care in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:386.
5. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18-e209.
6. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46-e215.
7. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis: a community perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1695.
8. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24:442.
9. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005;293:572.
10. Jong P, Gong Y, Liu PP, et al. Care and outcomes of patients newly hospitalized for heart failure in the community treated by cardiologists compared with other specialists. *Circulation* 2003;108:184.
11. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1541.
12. Publication Committee for the VMAC Investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531.
13. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J* 2007;154:260.
14. Centers for Medicare & Medicaid Services. *2003 data compendium*. Available at http://www.cms.gov/research-statistics-data-and-systems/statistics-trends-and-reports/datacompendium/19_2003datacompendium.html.
15. Unroe KT, Greiner MA, Hernandez AF, et al. Resource use in the last 6 months of life among medicare beneficiaries with heart failure, 2000-2007. *Arch Intern Med* 2011;171:196.
16. Joynt KE, Orav EJ, Jha AK. The association between hospital volume and processes, outcomes, and costs of care for congestive heart failure. *Ann Intern Med* 2011;154:94.
17. Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, et al. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2005;111:2306.
18. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004;350:1953.
19. Kawaguchi M, Hay I, Fetics B, et al. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* 2003;107:714.
20. Klapholz M, Maurer M, Lowe AM, et al. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: results of the New York Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1432.
21. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation* 2002;105:1503.
22. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000;101:2118.
23. Zile MR, Bennett TD, St John SM, et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation* 2008;118:1433.
24. Felker GM, Pang PS, Adams KF, et al. Clinical trials of pharmacological therapies in acute heart failure syndromes: lessons learned and directions forward. *Circ Heart Fail* 2010;3:314.
25. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:76.
26. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768.
27. Redfield MM. Heart failure with normal ejection fraction. In Libby P, Bonow RO, Mann D, Zipes DP editors: *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*, 8th edition, Philadelphia, 2008, Saunders Elsevier, pp 641-664.
28. Stevenson LW, Tillisch JH. Maintenance of cardiac output with normal filling pressures in patients with dilated heart failure. *Circulation* 1986;74:1303.
29. Goldsmith SR, Gheorghiade M. Vasopressin antagonism in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1785.
30. Ooi H, Colucci WS, Givertz MM. Endothelin mediates increased pulmonary vascular tone in patients with heart failure: demonstration by direct intrapulmonary infusion of sitaxsentan. *Circulation* 2002;106:1618.
31. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, et al. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003;108:833.
32. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiade M, et al. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1071.
33. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2117.
34. O'Connor CM, Fiuzat M, Lombardi C, et al. Impact of serial troponin release on outcomes in patients with acute heart failure: analysis from the PROTECT pilot study. *Circ Heart Fail* 2011;4:724.
35. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med* 2008;168:847.
36. Tsuyuki RT, McKelvie RS, Arnold JM, et al. Acute precipitants of congestive heart failure exacerbations. *Arch Intern Med* 2001;161:2337.
37. Chin MH, Goldman L. Factors contributing to the hospitalization of patients with congestive heart failure. *Am J Public Health* 1997;87:643.
38. Cline CM, Bjorck-Linne AK, Israelsson BY, et al. Non-compliance and knowledge of prescribed medication in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999;1:145.
39. Setoguchi S, Choudhry NK, Levin R, et al. Temporal trends in adherence to cardiovascular medications in elderly patients after hospitalization for heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:548.
40. Ambardekar AV, Fonarow GC, Hernandez AF, et al. Characteristics and in-hospital outcomes for nonadherent patients with heart failure: findings from Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF). *Am Heart J* 2009;158:644.
41. Lenzen MJ, Boersma E, Reimer WJ, et al. Under-utilization of evidence-based drug treatment in patients with heart failure is only partially explained by dissimilarity to patients enrolled in landmark trials: a report from the Euro Heart Survey on Heart Failure. *Eur Heart J* 2005;26:2706.
42. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871.
43. Felker GM, O'Connor CM, Braunwald E. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: Necessary? Evil? A necessary evil? *Circ Heart Fail* 2009;2:56.
44. Ebinger MW, Krishnan S, Schuger CD. Mechanisms of ventricular arrhythmias in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2005;2:111.
45. Efremidis M, Pappas L, Sideris A, et al. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *J Card Fail* 2008;14:232.
46. DiMarco JP. Atrial fibrillation and acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail* 2009;2:72.
47. Gopinathannair R, Sullivan R, Olshansky B. Tachycardia-mediated cardiomyopathy: recognition and management. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6:257.
48. Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, et al. Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: the multicenter thermocool ventricular tachycardia ablation trial. *Circulation* 2008;118:2773.
49. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107:2932.
50. Nguyen MT, Cosson E, Valensi P, et al. Transthoracic echocardiographic abnormalities in asymptomatic diabetic patients: association with microalbuminuria and silent coronary disease. *Diabetes Metab* 2011;37:343.
51. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, et al. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005;352:1749.
52. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, et al. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med* 2007;357:1373.
53. Wu J, Xu F, Lu L, et al. Safety and effectiveness of a 2009 H1N1 vaccine in Beijing. *N Engl J Med* 2010;363:2416.
54. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:61.
55. Shah RV, Givertz MM. Managing acute renal failure in patients with acute decompensated heart failure: the cardiorenal syndrome. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6:176.
56. Piano MR. Alcohol and heart failure. *J Card Fail* 2002;8:239.
57. Lucas DL, Brown RA, Wassef M, et al. Alcohol and the cardiovascular system: research challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1916.
58. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* 2000;160:777.
59. Tang WH, Francis GS, Hoogwerf BJ, et al. Fluid retention after initiation of thiazolidinedione therapy in diabetic patients with established chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1394.
60. Page RL, Cantu M, Lindenfeld J, et al. Possible heart failure exacerbation associated with pregabalin: case discussion and literature review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008;9:922.
61. Chin MH, Goldman L. Correlates of major complications or death in patients admitted to the hospital with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1996;156:1814.
62. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:347.
63. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1797.
64. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:997.
65. Flaherty JD, Bax JJ, De Luca L, et al. Acute heart failure syndromes in patients with coronary artery disease: early assessment and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:254.
66. Felker GM, Leimberger JD, Califf RM, et al. Risk stratification after hospitalization for decompensated heart failure. *J Card Fail* 2004;10:460.
67. Tarantini L, Oliva F, Cantoni S, et al. Prevalence and prognostic role of anaemia in patients with acute heart failure and preserved or depressed ventricular function. *Intern Emerg Med* May 5, 2011. Epub ahead of print.
68. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004;110:2168.
69. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006;27:330.
70. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209.
71. Sanders GP, Mendes LA, Colucci WS, et al. Noninvasive methods for detecting elevated left-sided cardiac filling pressure. *J Card Fail* 2000;6:157.

72. Androne AS, Hryniewicz K, Hudaihed A, et al. Relation of unrecognized hypervolemia in chronic heart failure to clinical status, hemodynamics, and patient outcomes. *Am J Cardiol* 2004;93:1254.
73. Bourge RC, Abraham WT, Adamson PB, et al. Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure: the COMPASS-HF study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1073.
74. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, et al. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA* 2005;294:1944.
75. Chakko S, Woska D, Martinez H, et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991;90:353.
76. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989;261:884.
77. Campbell P, Drazner MH, Kato M, et al. Mismatch of right- and left-sided filling pressures in chronic heart failure. *J Card Fail* 2011;17:561.
78. McGee SR. Physical examination of venous pressure: a critical review. *Am Heart J* 1998;136:10.
79. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, et al. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:574.
80. Givertz MM, Slawsky MT, Moraes DL, et al. Noninvasive determination of pulmonary artery wedge pressure in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2001;87:1213.
81. Prasad A, Hastings JL, Shibata S, et al. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3:617.
82. Yu CM, Wang L, Chau E, et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation* 2005;112:841.
83. Volpicelli G, Caramello V, Cardinale L, et al. Bedside ultrasound of the lung for the monitoring of acute decompensated heart failure. *Am J Emerg Med* 2008;26:585.
84. Mullens W, Borowski AG, Curtin RJ, et al. Tissue Doppler imaging in the estimation of intracardiac filling pressure in decompensated patients with advanced systolic heart failure. *Circulation* 2009;119:62.
85. Kamath SA, Drazner MH, Tasissa G, et al. Correlation of impedance cardiography with invasive hemodynamic measurements in patients with advanced heart failure: the BioImpedance CardioGraphy (BIG) substudy of the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) Trial. *Am Heart J* 2009;158:217.
86. Mahdyoon H, Klein R, Eyler W, et al. Radiographic pulmonary congestion in end-stage congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989;63:625.
87. Collins SP, Lindsell CJ, Storrow AB, et al. Prevalence of negative chest radiography results in the emergency department patient with decompensated heart failure. *Ann Emerg Med* 2006;47:13.
88. Kataoka H. Pericardial and pleural effusions in decompensated chronic heart failure. *Am Heart J* 2000;139:918.
89. Kataoka H, Takada S. The role of thoracic ultrasonography for evaluation of patients with decompensated chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1638.
90. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation* 2003;107:1210.
91. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003;361:1077.
92. Drazner MH, Hellkamp AS, Leier CV, et al. Value of clinician assessment of hemodynamics in advanced heart failure: the ESCAPE trial. *Circ Heart Fail* 2008;1:170.
93. Ghali JK, Tam SW. The critical link of hypervolemia and hyponatremia in heart failure and the potential role of arginine vasopressin antagonists. *J Card Fail* 2010;16:419.
94. Milionis HJ, Alexandrides GE, Liberopoulos EN, et al. Hypomagnesemia and concurrent acid–base and electrolyte abnormalities in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:167.
95. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543.
96. Gelow JM, Desai AS, Hochberg CP, et al. Clinical predictors of hepatic fibrosis in chronic advanced heart failure. *Circ Heart Fail* 2010;3:59.
97. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527.
98. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1268.
99. Voors AA, Davison BA, Felker GM, et al. Early drop in systolic blood pressure and worsening renal function in acute heart failure: renal results of Pre-RELAX-AHF. *Eur J Heart Fail* 2011;13:961.
100. Aronson D, Burger AJ. The relationship between transient and persistent worsening renal function and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2010;16:541.
101. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161.
102. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:742.
103. Grewal J, McKelvie RS, Persson H, et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide to predict cardiovascular outcomes in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2008;102:733.
104. Komajda M, Carson PE, Hetzel S, et al. Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE). *Circ Heart Fail* 2011;4:27.
105. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2010;16:e1.
106. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2010.
107. Parsonage WA, Galbraith AJ, Koerbin GL, et al. Value of B-type natriuretic peptide for identifying significantly elevated pulmonary artery wedge pressure in patients treated for established chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005;95:883.
108. Cioffi G, Tarantini L, Stefenelli C, et al. Changes in plasma N-terminal proBNP levels and ventricular filling pressures during intensive unloading therapy in elderly with decompensated congestive heart failure and preserved left ventricular systolic function. *J Card Fail* 2006;12:608.
109. Waldo SW, Beede J, Isakson S, et al. Pro–B-type natriuretic peptide levels in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1874.
110. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004;109:594.
111. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA* 2009;301:383.
112. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350:647.
113. Yanavitski M, Givertz MM. Novel biomarkers in acute heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2011;8:206.
114. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA* 1996;276:889.
115. The ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 2005;294:1625.
116. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005;294:1664.
117. Cappola TP, Felker GM, Kao WH, et al. Pulmonary hypertension and risk of death in cardiomyopathy: patients with myocarditis are at higher risk. *Circulation* 2002;105:1663.
118. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000;102:1718.
119. Hershberger RE, Nauman D, Walker TL, et al. Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure. *J Card Fail* 2003;9:180.
120. Nohria A, Mielniczuk LM, Stevenson LW. Evaluation and monitoring of patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:32G.
121. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:57.
122. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005;111:1487.
123. Hamilton MA, Stevenson LW, Woo M, et al. Effect of tricuspid regurgitation on the reliability of the thermodilution cardiac output technique in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989;64:945.
124. Nunez S, Maisel A. Comparison between mixed venous oxygen saturation and thermodilution cardiac output in monitoring patients with severe heart failure treated with milrinone and dobutamine. *Am Heart J* 1998;135:383.
125. Alhashemi JA, Cecconi M, della RG, et al. Minimally invasive monitoring of cardiac output in the cardiac surgery intensive care unit. *Curr Heart Fail Rep* 2010;7:116.
126. Kramer BK, Schweda F, Riegger GA. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. *Am J Med* 1999;106:90.
127. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, et al. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:376.
128. Salvador DR, Rey NR, Ramos GC, et al. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003178.
129. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797.
130. Testani JM, Chen J, McCauley BD, et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010;122:265.
131. Maisel AS, Peacock WF, McMullin N, et al. Timing of immunoreactive B-type natriuretic peptide levels and treatment delay in acute decompensated heart failure: an ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:534.
132. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, et al. Changes in brain natriuretic peptide levels and bioelectrical impedance measurements after treatment with high-dose furosemide and hypertonic saline solution versus high-dose furosemide alone in refractory congestive heart failure: a double-blind study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1997.
133. Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 2003;39:187.
134. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709.
135. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11.
136. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309.
137. Cody RJ. Diuretic Therapy. In Poole-Wilson P, Colucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJ editors: *Heart failure*, New York, 1997, Churchill Livingstone, pp 635-648.
138. Marenzi G, Lauri G, Grazi M, et al. Circulatory response to fluid overload removal by extracorporeal ultrafiltration in refractory congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:963.
139. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients with Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2043.
140. Costanzo MR, Saltzberg M, O'Sullivan J, et al. Early ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2047.
141. Bart BA. Treatment of congestion in congestive heart failure: ultrafiltration is the only rational initial treatment of volume overload in decompensated heart failure. *Circ Heart Fail* 2009;2:499.
142. Accessed online August 19, 2011 at www.hfnetwork.org/hf-trials/carress-trial.
143. Leier CV, Bambach D, Thompson MJ, et al. Central and regional hemodynamic effects of intravenous isosorbide dinatrate, nitroglycerin, and nitroprusside in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1981;48:1115.
144. Gori T, Parker JD. Nitrate tolerance: a unifying hypothesis. *Circulation* 2002;106:2510.
145. Cotter G, Metzkor E, Kaluski E, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998;351:389.
146. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, et al. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail* 2004;10:1.
147. Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP, et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human B-type natriuretic peptide) in heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Natrecor Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:155.
148. Marcus LS, Hart D, Packer M, et al. Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. A double-blind, placebo-controlled, randomized crossover trial. *Circulation* 1996;94:3184.

149. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:246.
150. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, et al. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:1900.
151. Hauptman PJ, Schnitzler MA, Swindle J, et al. Use of nesiritide before and after publications suggesting drug-related risks in patients with acute decompensated heart failure. *JAMA* 2006;296:1877.
152. Topol EJ. The lost decade of nesiritide. *N Engl J Med* 2011;365:81.
153. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;365:32.
154. Wang DJ, Dowling TC, Meadows D, et al. Nesiritide does not improve renal function in patients with chronic heart failure and worsening serum creatinine. *Circulation* 2004;110:1620.
155. Chen HH, Sundt TM, Cook DJ, et al. Low-dose nesiritide and the preservation of renal function in patients with renal dysfunction undergoing cardiopulmonary-bypass surgery: a double-blind placebo-controlled pilot study. *Circulation* 2007;116:I134-I138.
156. Accessed online August 11, 2011 at www.hfnetwork.org/hf-trials/rose-trial.
157. Michaels AD, Chatterjee K, De Marco T. Effects of intravenous nesiritide on pulmonary vascular hemodynamics in pulmonary hypertension. *J Card Fail* 2005;11:425.
158. Leyh RG, Kofidis T, Struber M, et al. Methylene blue: the drug of choice for catecholamine-refractory vasoplegia after cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1426.
159. Yancy CW, Krum H, Massie BM, et al. Safety and efficacy of outpatient nesiritide in patients with advanced heart failure: results of the Second Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide (FUSION II) trial. *Circ Heart Fail* 2008;1:9.
160. Miller RR, Awan NA, Joye JA, et al. Combined dopamine and nitroprusside therapy in congestive heart failure: greater augmentation of cardiac performance by addition of inotropic stimulation to afterload reduction. *Circulation* 1977;55:881.
161. Dixon LJ, Morgan DR, Hughes SM, et al. Functional consequences of endothelial nitric oxide synthase uncoupling in congestive cardiac failure. *Circulation* 2003;107:1725.
162. Packer M, Meller J, Medina N, et al. Rebound hemodynamic events after the abrupt withdrawal of nitroprusside in patients with severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1979;301:1193.
163. Friederich JA, Butterworth JF. Sodium nitroprusside: twenty years and counting. *Anesth Analg* 1995;81:152.
164. Ruffolo RR Jr. The pharmacology of dobutamine. *Am J Med Sci* 1987;294:244.
165. Parker JD, Landzberg JS, Bittl JA, et al. Effects of beta-adrenergic stimulation with dobutamine on isovolumic relaxation in the normal and failing human left ventricle. *Circulation* 1991;84:1040.
166. Hare JM, Givertz MM, Creager MA, et al. Increased sensitivity to nitric oxide synthase inhibition in patients with heart failure: potentiation of beta-adrenergic inotropic responsiveness. *Circulation* 1998;97:161.
167. Uretsky BF, Hua J. Combined intravenous pharmacotherapy in the treatment of patients with decompensated heart failure. *Am Heart J* 1991;121:1679.
168. Takkenberg JJ, Czer LS, Fishbein MC, et al. Eosinophilic myocarditis in patients awaiting heart transplantation. *Crit Care Med* 2004;32:714.
169. DiBianco R. Acute positive inotropic intervention: the phosphodiesterase inhibitors. *Am Heart J* 1991;121:1871.
170. Givertz MM, Hare JM, Loh E, et al. Effect of bolus milrinone on hemodynamic variables and pulmonary vascular resistance in patients with severe left ventricular dysfunction: a rapid test for reversibility of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1775.
171. Colucci WS, Wright RF, Jaski BE, et al. Milrinone and dobutamine in severe heart failure: differing hemodynamic effects and individual patient responsiveness. *Circulation* 1986;73:III-175-III-183.
172. Lang CC, Hankins S, Hauff H, et al. Morbidity and mortality of UNOS status 1B cardiac transplant candidates at home. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:419.
173. Colucci WS, Denniss AR, Leatherman GF, et al. Intracoronary infusion of dobutamine to patients with and without severe congestive heart failure: dose–response relationships, correlation with circulating catecholamines, and effect of phosphodiesterase inhibition. *J Clin Invest* 1988;81:1103.
174. Elkayam U, Tasissa G, Binanay C, et al. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. *Am Heart J* 2007;153:98.
175. Givertz MM, Fang JC. Approach to the patient with hypotension and hemodynamic instability. In Irwin RS, Rippe JM editors: *Intensive care medicine*, ed 6, Philadelphia, 2008, Lippincott, Williams & Wilkins, pp 327-336.
176. Elkayam U, Ng TM, Hatamizadeh P, et al. Renal vasodilatory action of dopamine in patients with heart failure: magnitude of effect and site of action. *Circulation* 2008;117:200.
177. Giamouzis G, Butler J, Starling RC, et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial. *J Card Fail* 2010;16:922.
178. Ungar A, Fumagalli S, Marini M, et al. Renal, but not systemic, hemodynamic effects of dopamine are influenced by the severity of congestive heart failure. *Crit Care Med* 2004;32:1125.
179. Port JD, Gilbert EM, Larrabee P, et al. Neurotransmitter depletion compromises the ability of indirect-acting amines to provide inotropic support in the failing human heart. *Circulation* 1990;81:929.
180. McKinlay KH, Schinderle DB, Swaminathan M, et al. Predictors of inotrope use during separation from cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:404.
181. Gheorghiade M, Braunwald E. Reconsidering the role for digoxin in the management of acute heart failure syndromes. *JAMA* 2009;302:2146.
182. Kittleson M, Hurwitz S, Shah MR, et al. Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2029.
183. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767.
184. Metra M, Teerlink JR, Voors AA, et al. Vasodilators in the treatment of acute heart failure: what we know, what we don't. *Heart Fail Rev* 2009;14:299.
185. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049.
186. Packer M, Meller J, Medina N, et al. Provocation of myocardial ischemic events during initiation of vasodilator therapy for severe chronic heart failure: clinical and hemodynamic evaluation of 52 consecutive patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981;48:939.
187. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1248.
188. Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, et al. Predischarge initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure. Results of the Initiation Management Predischarge: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1534.
189. O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 2008;156:662.
190. Koelling TM, Johnson ML, Cody RJ, et al. Discharge education improves clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;111:179.
191. Koelling TM, Johnson ML, Cody RJ, et al. Discharge education improves clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;111:179.
192. Goldsmith SR. Treatment options for hyponatremia in heart failure. *Heart Fail Rev* 2009;14:65.
193. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319.
194. Haque WA, Boehmer J, Clemson BS, et al. Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:353.
195. Moradkhan R, Sinoway LI. Revisiting the role of oxygen therapy in cardiac patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1013.
196. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:119.
197. Benza RL, Tallaj JA, Felker GM, et al. The impact of arrhythmias in acute heart failure. *J Card Fail* 2004;10:279.
198. Weinfeld MS, Drazner MH, Stevenson WG, et al. Early outcome of initiating amiodarone for atrial fibrillation in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:638.
199. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA* 2007;298:1312.
200. Raymond JM, Sacher F, Winslow R, et al. Catheter ablation for scar-related ventricular tachycardias. *Curr Probl Cardiol* 2009;34:225.
201. Saidi A, Akoum N, Bader F. Management of unstable arrhythmias in cardiogenic shock. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2011;13:354.
202. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225.
203. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877.
204. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2011;364:351.
205. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643.
206. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002;287:360.
207. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1780.
208. Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, et al. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:959.
209. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019.
210. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J* 2000;140:840.
211. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, et al. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1358.
212. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, et al. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810.
213. Kwok T, Lee J, Woo J, et al. A randomized controlled trial of a community nurse-supported hospital discharge programme in older patients with chronic heart failure. *J Clin Nurs* 2008;17:109.
214. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, et al. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation* 2008;118:2754.
215. Kar B, Gregoric ID, Basra SS, et al. The percutaneous ventricular assist device in severe refractory cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:688.
216. Burkhoff D, Cohen H, Brunckhorst C, et al. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J* 2006;152:469.
217. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1584.
218. Sanchez LI, Almenar BL, Martinez-Dolz L, et al. Effect of circulatory assistance on premature death and long-term prognosis. *Transplant Proc* 2008;40:3025.
219. Wilson SR, Givertz MM, Stewart GC, et al. Ventricular assist devices the challenges of outpatient management. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1647.
220. Burkhoff D, Klotz S, Mancini DM. LVAD-induced reverse remodeling: basic and clinical implications for myocardial recovery. *J Card Fail* 2006;12:227.
221. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. Third INTERMACS Annual Report: the evolution of destination therapy in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:115.
222. Wilson SR, Mudge GH Jr, Stewart GC, et al. Evaluation for a ventricular assist device: selecting the appropriate candidate. *Circulation* 2009;119:2225.
223. Deshmukh A, Kumar G, Kumar N, et al. Effect of Joint National Committee VII Report on Hospitalizations for Hypertensive Emergencies in the United States. *Am J Cardiol* 2011;108:1277.
224. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001;344:17.
225. Katz JN, Gore JM, Amin A, et al. Practice patterns, outcomes, and end-organ dysfunction for patients with acute severe hypertension: the Studying the Treatment of Acute hyperTension (STAT) registry. *Am Heart J* 2009;158:599.
226. Peacock F, Amin A, Granger CB, et al. Hypertensive heart failure: patient characteristics, treatment, and outcomes. *Am J Emerg Med* 2011;29:855.
227. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779.

228. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, et al. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J* 2008;25:205.
229. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999;341:625.
230. Capomolla S, Pozzoli M, Opasich C, et al. Dobutamine and nitroprusside infusion in patients with severe congestive heart failure: hemodynamic improvement by discordant effects on mitral regurgitation, left atrial function, and ventricular function. *Am Heart J* 1997;134:1089.
231. Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB, et al. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003;348:1756.
232. Ben Dor I, Pichard AD, Satler LF, et al. Complications and outcome of balloon aortic valvuloplasty in high-risk or inoperable patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1150.
233. Masip J, Roque M, Sanchez B, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2005;294:3124.
234. Gray A, Goodacre S, Newby DE, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008;359:142.
235. Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, et al. Clinicopathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1617.
236. McCarthy RE III, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000;342:690.
237. Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis—natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:1860.
238. Cooper LT Jr, Hare JM, Tazelaar HD, et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol* 2008;102:1535.
239. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002;105:1387.
240. Brignole M, Botto G, Mont L, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J* 2011;32:2420.
241. Campia U, Nodari S, Gheorghiade M. Acute heart failure with low cardiac output: can we develop a short-term inotropic agent that does not increase adverse events? *Curr Heart Fail Rep* 2010;7:100.
242. Lee CR, Watkins ML, Patterson JH, et al. Vasopressin: a new target for the treatment of heart failure. *Am Heart J* 2003;146:9.
243. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, et al. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V(1A) and V(2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001;104:2417.
244. Gheorghiade M, Niazi I, Ouyang J, et al. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. *Circulation* 2003;107:2690.
245. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099.
246. Teichman SL, Unemori E, Teerlink JR, et al. Relaxin: review of biology and potential role in treating heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010;7:75.
247. Teerlink JR, Metra M, Felker GM, et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. *Lancet* 2009;373:1429.
248. Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E, et al. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25:794.
249. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation* 2000;102:2222.
250. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003;107:81.
251. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007;297:1883.
252. Malik FI, Hartman JJ, Elias KA, et al. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science* 2011;331:1439.
253. Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG, et al. Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first-in-man study. *Lancet* 2011;378:667.
254. Shen YT, Malik FI, Zhao X, et al. Improvement of cardiac function by a cardiac myosin activator in conscious dogs with systolic heart failure. *Circ Heart Fail* 2010;3:522.
255. Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, et al. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. *Lancet* 2011;378:676.
256. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Influence of a performance-improvement initiative on quality of care for patients hospitalized with heart failure: results of the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Arch Intern Med* 2007;167:1493.
257. Alahdab MT, Mansour IN, Napan S, et al. Six-minute walk test predicts long-term all-cause mortality and heart failure rehospitalization in African-American patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2009;15:130.
258. Sharma GV, Woods PA, Lindsey N, et al. Noninvasive monitoring of left ventricular end-diastolic pressure reduces rehospitalization rates in patients hospitalized for heart failure: a randomized controlled trial. *J Card Fail* 2011;17:718.
259. Aziz EF, Kukin M, Javed F, et al. Right ventricular dysfunction is a strong predictor of developing atrial fibrillation in acutely decompensated heart failure patients. ACAP-HF data analysis. *J Card Fail* 2010;16:827.
260. Wang NC, Maggioni AP, Konstam MA, et al. Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *JAMA* 2008;299:2656.
261. Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail* 2008;10:188.
262. Gheorghiade M, Rossi JS, Cotts W, et al. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial. *Arch Intern Med* 2007;167:1998.

CAPÍTULO 15 Trasplante cardíaco y dispositivos de soporte circulatorio

Jeffrey Teuteberg, Michael A. Mathier y Michael A. Shullo

Perspectiva general

A pesar del tratamiento con regímenes de fármacos nuevos y de la cirugía cardíaca de alto riesgo, muchos pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) evolucionan hasta estadios avanzados que se caracterizan por una limitación sintomática y un compromiso hemodinámico muy intenso. El trasplante cardíaco es el tratamiento de primera línea en pacientes seleccionados con IC terminal. En EE. UU., 135 centros de trasplante realizan aproximadamente 2.000 procedimientos cada año. Por desgracia, el escaso suministro de corazones de donante ha restringido el crecimiento del trasplante cardíaco y ha dado paso a la búsqueda de estrategias alternativas, como el soporte circulatorio mecánico (SCM). La explosión reciente de la tecnología del SCM ofrece la promesa de un tratamiento universalizado para disminuir las tasas de morbilidad y mortalidad en todos los pacientes con IC terminal. En conjunto, el trasplante cardíaco y el SCM se denominan a menudo como *tratamientos de la IC avanzada* y su disponibilidad se limita en general a los centros de asistencia de IC avanzada.

Selección de pacientes para el tratamiento avanzado de la insuficiencia cardíaca

Aunque existen diferencias importantes en la selección de pacientes para el trasplante cardíaco y el SCM, comparten varias consideraciones. En la figura 15-1 se muestra un algoritmo para la selección de pacientes para tratamientos de la IC avanzada. Los problemas específicos de la selección para cada modalidad se abordan en sus secciones respectivas de este capítulo.

Trasplante cardíaco

El primer trasplante cardíaco se realizó en 1967. Durante más de cuatro décadas el trasplante cardíaco ha evolucionado para convertirse en el tratamiento de referencia para muchos pacientes con IC terminal. Esta evolución ha sido posible gracias a los avances significativos en cada uno de los aspectos del trasplante cardíaco: selección y tratamiento de receptor y donante, conservación del órgano, técnica quirúrgica, inmunodepresión y tratamiento de las complicaciones agudas y crónicas después del trasplante. Cada año se realizan en todo el mundo más de 3.000 trasplantes cardíacos, con unas tasas de supervivencia a 1, 5 y 10 años después del trasplante del 88, 75 y 56%, respectivamente.[1] La supervivencia a largo plazo (más de 15 años) no es infrecuente, con una semivida del injerto en la era moderna de trasplantes de 12,9 años, principalmente como consecuencia de una inmunodepresión más limitada y dirigida. El número total de trasplantes cardíacos que se realizan cada año no se ha modificado sustancialmente en los últimos 20 años, principalmente por la escasa disponibilidad de donantes.[2]

Durante este mismo período se han producido avances espectaculares en el tratamiento médico y quirúrgico sin trasplante de los pacientes con IC avanzada. El tratamiento farmacológico exhaustivo ha retrasado significativamente la progresión de IC a sus estadios avanzados. Los marcapasos biventriculares y los desfibriladores automáticos implantables (DAI) han contribuido en gran medida a reducir las tasas de morbilidad y mortalidad en la IC. Además, los avances quirúrgicos han permitido extender los beneficios de la revascularización coronaria y la reparación valvular a pacientes con una mala función ventricular pero, a pesar de todo, el trasplante cardíaco sigue siendo la mejor opción para muchos pacientes con IC avanzada.

Selección de pacientes

Aunque el trasplante cardíaco ofrece resultados excelentes a los pacientes, presenta varias limitaciones importantes, como por ejemplo la disponibilidad inadecuada de donantes, el importante riesgo en el perioperatorio y las importantes morbilidad y mortalidad postrasplante. En consecuencia, es fundamental optimizar la selección de pacientes para el procedimiento. Este principio fundamental consiste en seleccionar a pacientes cuya disfunción cardíaca produce un deterioro muy importante de su estilo de vida y amenaza directamente la duración de la vida, pero que no tienen enfermedades extracardíacas asociadas suficientes para comprometer de forma importante el resultado del trasplante.[3] En algunos programas de trasplante se establecen criterios de inclusión y exclusión propios. En el cuadro 15-1 se puede ver una relación representativa de tales criterios.

El trasplante cardíaco se realiza principalmente en caso de disfunción sistólica ventricular izquierda (VI) crónica grave, aunque en ocasiones se utiliza en pacientes que tienen otra anatomía patológica cardíaca avanzada como la enfermedad arterial coronaria, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía restrictiva y otras. Normalmente se realiza una serie estándar de pruebas cardíacas para evaluar a fondo el estado del corazón de cada paciente. Los objetivos del estudio cardíaco son determinar que: 1) la enfermedad cardíaca limita la situación funcional o la supervivencia esperada en un grado suficiente para justificar la valoración del trasplante; 2) no hay tratamientos alternativos aceptables, médicos o quirúrgicos, para la enfermedad cardíaca; 3) no hay hipertensión pulmonar irreversible, y 4) se elige el tratamiento adecuado como puente hasta el trasplante.

EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD CARDÍACA

La evaluación de la gravedad de la enfermedad cardíaca se basa en los datos anatómicos, funcionales y hemodinámicos. La evaluación funcional consiste en determinar la clase de la New York Heart Association (NYHA) y otras mediciones más objetivas de la capacidad de ejercicio, como el consumo máximo de oxígeno (VO_2) o la distancia caminada en 6 min. El VO_2 máximo se mide mediante una gasometría respiratoria dinámica durante ejercicio con bicicleta estática o en una cinta sin fin gradual. En un estudio fundamental, el VO_2 máximo predijo la muerte en pacientes con IC avanzada.[4] Según este estudio se utiliza habitualmente un VO_2 máximo de 14 ml/kg/min o menor como umbral para incluir al paciente en la lista de trasplantes cardíacos. Algunos estudios hacían pensar que este umbral podría ser demasiado alto en los pacientes con

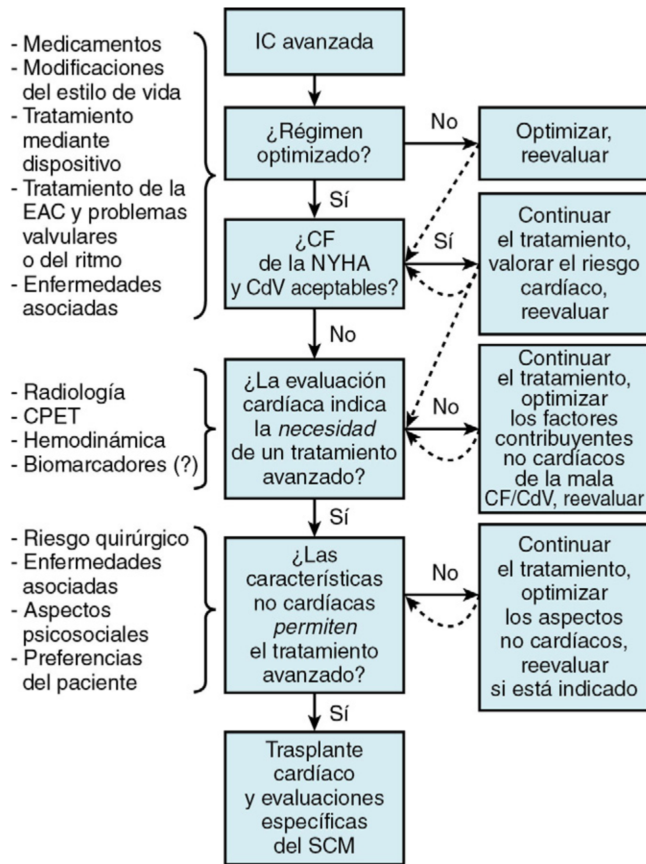


FIGURA 15-1 Abordaje al paciente con insuficiencia cardíaca *(IC)* avanzada. *CdV,* calidad de vida; *CF,* clase funcional; *CPET,* prueba de esfuerzo cardiopulmonar; *EAC,* enfermedad arterial coronaria; *NYHA,* New York Heart Association; *SCM,* soporte circulatorio mecánico.

Cuadro 15-1 Criterios de selección para el trasplante cardíaco

Candidatos

1. Insuficiencia cardíaca avanzada con síntomas resistentes de clase III y IV de la New York Heart Association y acortamiento muy importante de la esperanza de vida
2. Enfermedad arterial coronaria avanzada con angina resistente
3. Arritmias ventriculares malignas que no responden a los tratamientos habituales

Criterios de exclusión

1. Edad avanzada
2. Hipertensión pulmonar irreversible
3. Enfermedad crónica no cardíaca que compromete la supervivencia y la recuperación funcional
4. Enfermedad vascular periférica grave
5. Obesidad mórbida
6. Neoplasias malignas activas o recientes
7. Infección activa (excluidas las infecciones crónicas de la vía impulsora del dispositivo de soporte circulatorio mecánico)
8. Seroconversión del virus de la inmunodeficiencia humana
9. Toxicomanía, tabaquismo o alcoholismo en los 6 meses precedentes
10. Inestabilidad psiquiátrica o psicosocial

IC avanzada que reciben antagonistas β-adrenérgicos, y que sería más adecuado aplicar un VO_2 máximo más bajo para entrar en la lista de trasplantes.[5] Otros parámetros obtenidos durante estos estudios, incluida la pendiente ventilación minuto/dióxido de carbono (VE/CO_2), una medición de la eficiencia ventiladora, predicen la evolución y estas mediciones serían útiles, por tanto, para evaluar si estamos ante un candidato al trasplante cardíaco.[6]

La distancia caminada en 6 min se correlaciona con el VO_2 máximo, lo que indica que esta medición más sencilla de la capacidad funcional puede usarse en lugar del estudio del consumo de oxígeno, más engorroso.[7] Varios parámetros clínicos y analíticos al alcance de todos, como la hiponatremia, la azoemia, la anemia y la caquexia, junto a la intolerancia a los antagonistas neurohormonales o la dependencia del soporte inótropo identifican a los pacientes con mal pronóstico.[8] Algunos autores han propuesto calcular una puntuación de riesgo basada en las variables clínicas, como un factor predictivo de resultados más refinado en pacientes con IC avanzada.[9,10]

EVALUACIÓN DE LA VASCULATURA PULMONAR

Un determinante importante de la candidatura al trasplante cardíaco es el estado de la circulación pulmonar. Los pacientes con IC izquierda de larga evolución desarrollan con frecuencia hipertensión pulmonar, que puede o no revertirse con el tratamiento vasodilatador agudo o crónico. Algunos fármacos utilizados habitualmente para evaluar la reactividad vascular pulmonar a corto plazo son el nitroprusiato sódico, la prostaglandina E1 (PGE1), la milrinona y el óxido nítrico inhalado. Los pacientes con hipertensión pulmonar reversible tienen tasas de supervivencia postrasplante parecidas a las de los pacientes con presiones pulmonares normales antes del trasplante, pero la supervivencia es mucho peor después del trasplante cuando la hipertensión pulmonar es irreversible (resistencia vascular pulmonar persistentemente > 2,5 U), debido, principalmente, al fracaso del ventrículo derecho (VD) del donante.[11] En esos pacientes se pueden considerar otras estrategias como el SCM como puente hasta que se tome la decisión sobre la aptitud para el trasplante, el trasplante combinado de corazón-pulmón o el trasplante cardíaco heterotópico con conservación del corazón nativo para aprovecharse de las ventajas de su VD «entrenado».[12]

OTROS ASPECTOS DEL PACIENTE CANDIDATO AL TRASPLANTE CARDÍACO

Edad

Muchos programas de trasplante cardíaco para adultos establecen un valor límite de la edad de 65 años para ser considerados candidatos. Los datos del registro de la International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) indicaron que la supervivencia después del trasplante cardíaco disminuye con la edad del receptor después de los 50 años y este efecto es más llamativo después de los 70 años.[1,2] Entre las posibles explicaciones de esta asociación encontramos un aumento aparente del riesgo de procesos malignos después del trasplante en los pacientes mayores respecto a los más jóvenes, a pesar de lo cual han surgido varias publicaciones con resultados aceptables en una población de pacientes de mayor edad.[13,14]

Enfermedades asociadas

En muchos programas de trasplante cardíaco se menciona la disfunción importante e irreversible de otros órganos como criterio de exclusión, por ejemplo, la enfermedad renal intrínseca con aclaramiento de creatinina de 40 ml/min o menor, la enfermedad pulmonar intrínseca con valores en la espirometría un 50% menores de los previstos o la cirrosis hepática confirmada en la biopsia. No obstante, se han descrito varios trasplantes multiorgánicos con éxito, combinando principalmente corazón-riñón, corazón-pulmón y corazón-hígado.[15,16] Además, algunas de esas anomalías pueden revertirse con el SCM. De igual modo, la presencia de enfermedades asociadas no cardíacas importantes como la diabetes con disfunción de órganos diana pueden excluir a los pacientes del trasplante cardíaco, aunque existen también publicaciones sobre los resultados aceptables en esas poblaciones.[17] Otras contraindicaciones relativas al trasplante son las afecciones que probablemente empeoren con los corticoesteroides, como la obesidad y la osteoporosis.

Sensibilización inmunitaria

Aunque pocas veces es motivo de exclusión para el trasplante cardíaco por sí sola, la sensibilización inmunitaria de los posibles receptores del trasplante, es decir, la presencia de anticuerpos antiantígeno leucocítico humano (HLA) específicos del donante, puede representar un problema importante. Todos los posibles receptores se someten a una evaluación inmunitaria, habitualmente mediante la valoración de los efectos citotóxicos dependientes del complemento o de anticuerpos reactivos ante un determinado panel (PRA). Si están elevados (> 10%) está justificado evaluar con más detalle la especificidad de los anticuerpos utilizando un método en fase sólida más sensible, como la citometría de flujo.[18] Los candidatos al trasplante altamente sensibilizados tienen normalmente antecedentes de gestaciones múltiples, transfusiones previas

TABLA 15-1 Sistema de asignación de corazones del United Network of Organ Sharing

ESTADO	DEFINICIÓN
1A	Paciente ingresado en un centro en lista de espera, con: 1. Ventilación mecánica 2. Balón de contrapulsación intraaórtico 3. Oxigenador con membrana extracorpórea 4. Todos los DAV reciben durante 30 días el estado máximo en algún momento después de la implantación o en caso de complicaciones del dispositivo 5. Infusión de un inótropo en dosis altas o de varios en dosis bajas con monitorización mediante catéter en la arteria pulmonar
1B	Paciente con un inótropo en dosis bajas o con DAV mecánico no complicado durante más de 30 días
2	Paciente que no cumple los criterios 1A o 1B
7	Paciente en lista pero temporalmente no idóneo para el trasplante cardíaco

DAV, dispositivo de asistencia ventricular.

o implantación de un SCM. En estos casos, la selección del donante debe ser minuciosa, igual que el tratamiento inmunitario utilizado en el perioperatorio, que pasamos a describir más adelante.

Lista de pacientes para el trasplante cardíaco

La United Network of Organ Sharing (UNOS) fue creada en 1986 por el Congreso de los EE. UU. para supervisar la asignación de órganos a nivel nacional a los receptores que estén registrados a través de los programas de trasplante en las listas de espera regionales. Las Organ Procurement Organizations (OPO) locales son agencias sin ánimo de lucro responsables de evaluar la idoneidad de los posibles órganos de donante y para coordinar su recuperación, conservación y transporte al centro de trasplante. Los órganos se asignan en función de la tipificación ABO, del tamaño equiparable, del tiempo en la lista de espera y de la gravedad de la enfermedad. En 1999, la UNOS actualizó los criterios por los cuales la gravedad de la enfermedad afecta a la prioridad del paciente en la lista de espera. En la tabla 15-1 se resumen los criterios de estado actual de la UNOS.

Inevitablemente, las mejores tasas de éxito del trasplante cardíaco han dado paso a iniciativas para intentar expandir el procedimiento a poblaciones de pacientes que antes eran excluidas. Una estrategia controvertida que se ha utilizado en algunos centros es la creación de una segunda lista o una lista alternativa para aquellos candidatos que se consideren de riesgo más alto.[19,20] Los órganos aceptados para los pacientes de esta lista son los que se consideran dudosos, por ejemplo, de donantes de mayor edad o con cardiopatía isquémica simple, y que, por lo tanto, no son aceptables para la mayoría de los candidatos que cumplen los criterios estándar de la lista aunque, en opinión de algunos autores, se obtendrán resultados peores al utilizar órganos de donante que no sean de la máxima calidad en candidatos de riesgo más alto.

Tratamiento del paciente antes del trasplante

Los pacientes que son considerados candidatos aceptables para el trasplante cardíaco requieren un control minucioso mientras están a la espera del procedimiento. En todos los pacientes se recomienda utilizar tratamientos farmacológicos y con dispositivos estándar para la IC, así como las modificaciones pertinentes del estilo de vida. Los pacientes con signos y síntomas intratables relacionados con el bajo gasto cardíaco y la hipoperfusión de órganos diana (disfunción renal o hepática o mal estado nutricional) pueden necesitar tratamiento continuo con inótropos o SCM, decisiones ambas que afectan al estado de prioridad del paciente en el sistema UNOS. El seguimiento también tiene que ser minucioso en los pacientes que reciben inótropos continuamente por vía intravenosa (i.v.) o SCM, y el tratamiento de las infecciones tiene que ser intensivo. De igual modo, el seguimiento de las presiones pulmonares también tendrá que ser exhaustivo en los pacientes con indicios de hipertensión pulmonar. La descarga crónica del VI con SCM puede prevenir el empeoramiento de la hipertensión pulmonar y puede incluso revertir una hipertensión pulmonar previamente resistente, lo que permite un trasplante satisfactorio.[21]

Los pacientes que presenten una sensibilización inmunitaria alta pueden beneficiarse del tratamiento inmunomodulador antes de someterse al trasplante cardíaco. Se han descrito muchos protocolos en la literatura médica, que incluyen el uso de inmunoglobulinas, rituximab y plasmaféresis.[22,23] El objetivo de esos protocolos es reducir la carga de anticuerpos preformados en el paciente hasta aquellos elaborados frente a los antígenos habituales, lo que aumenta la posibilidad de encontrar un donante con un cruce prospectivo negativo, acorta el tiempo de espera y disminuye la posibilidad de rechazo del corazón trasplantado.

Técnica quirúrgica del trasplante cardíaco

La técnica quirúrgica del trasplante cardíaco se ha mantenido sin cambios en líneas generales en las últimas dos décadas. Una modificación importante del procedimiento quirúrgico original ha sido adoptar la técnica de anastomosis bicava en lugar de la anastomosis biauricular estándar. En ambos casos se anastomosa la aurícula izquierda del donante al manguito conservado de la aurícula izquierda del receptor y a las venas pulmonares izquierdas intactas. En la técnica bicava se anastomosan las venas cava de donante y receptor después de la escisión completa de la aurícula derecha del receptor. Según los estudios efectuados, esta técnica consigue una mejor función auricular y menor incidencia de arritmias auriculares.[24,25] En una nueva modificación, denominada *trasplante cardíaco ortotópico total,* se combina la anastomosis bicava con las anastomosis de venas pulmonares. Aún no se ha demostrado que esta técnica ofrezca beneficios significativos respecto a las técnicas biauricular o bicava.[26]

Asimismo, se han hecho grandes avances en el área de la conservación de órganos después de su extracción.[27] Este factor puede haber contribuido a la observación de que los resultados con tiempos de isquemia del donante más prolongados no son mucho peores que los medidos con tiempos de isquemia más breves.[28] Los avances tecnológicos, como el transporte de corazón de donante latente, pueden mejorar esos resultados aún más. Además, el tratamiento en el postoperatorio inmediato ha mejorado con la utilización prudente de fármacos inótropos, vasodilatadores agudos a corto plazo e incluso soporte mecánico cardíaco temporal en caso de disfunción transitoria del aloinjerto relacionada con la isquemia o con la elevación de las presiones pulmonares.[29-31]

Tratamiento del paciente después del trasplante cardíaco

El tratamiento del paciente después del trasplante cardíaco incluye tres estrategias principales: 1) optimización del tratamiento inmunodepresor; 2) prevención del rechazo del aloinjerto y complicaciones derivadas del trasplante o de los fármacos inmunodepresores, y 3) tratamiento del rechazo del aloinjerto y de las complicaciones asociadas, cuando surjan. El impacto relativo de esas afecciones diversas en las tasas de mortalidad varía con el tiempo después del trasplante cardíaco.[2]

El rechazo es una causa importante de morbilidad y mortalidad después del trasplante cardíaco. El rechazo después del trasplante se debe a la respuesta aloinmunitaria que implica la participación de los linfocitos vírgenes y de memoria. Específicamente, después de reconocer los antígenos extraños y de la presentación apropiada se activa la respuesta inmunitaria dirigida frente al aloinjerto. La respuesta puede ser humoral (anticuerpo), celular (linfocitos T) o una combinación de ambas. La inmunodepresión actual se centra en varios objetivos farmacológicos de esta cascada.[32]

A pesar de que se está llevando a cabo una investigación exhaustiva sobre los posibles indicadores no invasivos del rechazo, la biopsia endomiocárdica transvenosa sigue siendo la herramienta diagnóstica de elección. Los criterios actuales del ISHLT para clasificar el rechazo agudo se muestran en la tabla 15-2.[33] No obstante, cabe resaltar que en un estudio multicéntrico publicado recientemente se apuntaba que la obtención del perfil de la expresión génica en sangre periférica a partir de leucocitos circulantes puede permitir identificar a pacientes de bajo riesgo en los cuales es seguro posponer la biopsia endomiocárdica.[34] El riesgo de rechazo celular agudo es mayor en el primer año después del trasplante cardíaco y disminuye significativamente después. Esta observación subraya la estrategia de la inmunodepresión más intensiva y el seguimiento del rechazo poco después del trasplante, con un descenso gradual de ambos a lo largo del tiempo (tabla 15-3). La incidencia de infección se correlaciona con el grado de inmunodepresión, es

mayor en los meses siguientes al trasplante y también disminuye después. Por lo tanto, la profilaxis frente a las infecciones oportunistas está indicada en general poco después del trasplante, cuando el nivel de inmunodepresión es máximo.[35,36]

Después del trasplante cardíaco hay otras situaciones que adquieren mayor importancia con el tiempo para determinar la evolución del paciente. La hipertensión, la diabetes y la dislipemia son bastante frecuentes y se presentan en el 76, 27 y 74% de los casos en el primer año después del trasplante cardíaco, respectivamente.[2] La incidencia elevada de esas afecciones refleja el hecho de que son enfermedades asociadas frecuentes en pacientes que necesitan el trasplante, y el tratamiento inmunodepresor puede provocarlas o reagudizarlas. Se recomienda el tratamiento intensivo de cada una de ellas, si bien los datos que indican que esta medida mejora los resultados en pacientes después del trasplante cardíaco son escasas.[37] Entre las secuelas importantes que pueden prevenirse o retrasarse con estos tratamientos están la vasculopatía del aloinjerto cardíaco (VAC) y la insuficiencia renal. La mortalidad tardía después del trasplante cardíaco está relacionada predominantemente con la VAC, la insuficiencia renal y procesos malignos.[2]

El riesgo de rechazo es máximo durante el período inicial de exposición al aloinjerto y, por tanto, el nivel de inmunodepresión se mantiene en su nivel más alto durante los primeros 6 meses después del trasplante. En cuanto a la supervivencia a largo plazo, es muy importante limitar las complicaciones de la inmunodepresión para conseguir un objetivo adicional del tratamiento que es muy importante: limitar el rechazo con el nivel mínimo de inmunodepresión posible.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL RECHAZO CARDÍACO

El objetivo principal del tratamiento inmunodepresor es limitar los episodios de rechazo agudo y reducir la morbilidad a largo plazo relacionada con el tratamiento farmacológico. Las estrategias utilizadas para conseguir esos objetivos varían en cada centro, pero hay varios abordajes fundamentales que se utilizan habitualmente basados en el momento en que se administra la medicación y su mecanismo de acción o su origen. Los inmunodepresores se clasifican de tres formas, en función de su uso como: 1) tratamiento de inducción; 2) tratamiento de mantenimiento, o 3) tratamiento del rechazo. Algunos medicamentos pueden usarse para dos objetivos. El tratamiento de inducción se administra en general inmediatamente antes del trasplante, en el intraoperatorio o en el postoperatorio inmediato, intentando reducir la respuesta inmunitaria inmediatamente después del trasplante. El tratamiento de mantenimiento debe tomarse de forma indefinida desde el momento del trasplante para reducir el riesgo de rechazo a largo plazo. Los medicamentos utilizados para el tratamiento del rechazo se utilizan en general como ciclos cortos para revertir una crisis inmunitaria en curso sobre el aloinjerto.

La clasificación del tratamiento inmunodepresor según su mecanismo de acción y su origen pone de manifiesto varias clases diferentes de medicamentos: anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, inhibidores de la calcineurina, antimetabolitos, inhibidores de la señal de proliferación y corticoesteroides (tablas 15-4 y 15-5).[18,32,38]

Si bien la inmunodepresión en el postoperatorio es muy variable en función del programa aplicado, la combinación de tacrolimús, micofenolato mofetilo (MMF) o ácido micofenólico y prednisona sigue siendo una de las opciones inmunodepresoras más utilizadas después del trasplante cardíaco. En varios centros se han publicado datos que describen una retirada rápida de los esteroides después del trasplante con tasas de rechazo parecidas en comparación con el uso extendido de los corticoesteroides más tradicionales.[39,40] Además, la utilización de los fármacos de inducción más modernos ha permitido reducir de forma segura o evitar por completo el uso de corticoesteroides como tratamiento de mantenimiento.[41] La utilización de la inmunodepresión de inducción ha aumentado gradualmente en los últimos 15 años, y actualmente se utiliza el tratamiento de inducción en el 54% de los centros. La mayoría de estos pacientes reciben un antagonista del receptor de interleucina 2 (IL2R) y algunos menos reciben anticuerpos policlonales antilinfocíticos.[2]

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las interacciones farmacológicas son una preocupación frecuente de los inmunodepresores,[18] ya que son muchos los medicamentos de venta con o sin receta, suplementos y nutracéuticos que tienen efectos tanto farmacodinámicos como farmacocinéticos en muchos fármacos inmunodepresores (cuadro 15-2). Es frecuente ver interacciones con tacrolimús, ciclosporina, sirolimús y everolimús, que se metabolizan mediante la isoenzima 3A4 del sistema citocromo P450. También son muchos los fármacos que inhiben o inducen este sistema y que incrementan (diltiacem, alopurinol o amiodarona) o disminuyen (nafcilina, fenobarbital o fenitoína) la exposición al inmunodepresor. Algunas interacciones farmacológicas con los inmunodepresores son suficientemente importantes para provocar una morbilidad importante,[42] por lo tanto, es necesario tener mucho cuidado antes de iniciar otro tratamiento farmacológico en esta población de pacientes.

Prevención y tratamiento de las complicaciones después del trasplante

Las principales complicaciones que se producen después del trasplante cardíaco son infecciones, hipertensión, diabetes, dislipemia, osteoporosis, VAC, insuficiencia renal y neoplasias malignas. Las tres

TABLA 15-2 Clasificación estandarizada de la biopsia cardíaca de la International Society for Heart and Lung Transplantation: rechazo celular agudo*

Grado 0 R	No hay rechazo
Grado 1 R, leve	Infiltrado intersticial o perivascular con hasta un foco de daño de los miocitos
Grado 2 R	Dos o más focos de infiltrados con daño moderado de los miocitos
Grado 3 R	Infiltrado difuso con daño multifocal de los miocitos ± edema ± hemorragia ± vasculitis

*La presencia o ausencia de rechazo mediado por anticuerpos (RMA) se puede registrar como RMA 0 o RMA 1, según proceda.

TABLA 15-3 Frecuencia de las evaluaciones de seguimiento después del trasplante cardíaco

	SEMANA 4 DEL ALTA	MES 1 A MES 3	MES 4 A AÑO 1	AÑO 1 A AÑO 5	DESPUÉS DE 5 AÑOS
Visita a la consulta	1 semana	2 semanas	1-2 meses	3-6 meses	6 meses a 1 año
Extracción de sangre	1 semana	2 semanas	1-2 meses	3 meses	3 meses
Cateterismo cardíaco derecho y biopsia	1 semana	2 semanas	1-2 meses	3 meses a 1 año	Según necesidades
Ecocardiograma	Según necesidades	A los 3 meses	3 meses	6 meses a 1 año	Según necesidades
Ecocardiograma de esfuerzo con dopamina	—	—	A 1 año	1 año	1 año
Angiografía coronaria	—	—	A 1 año	2 años	Según necesidades

El análisis de sangre consiste en bioquímica, hemograma, pruebas hepáticas, concentraciones séricas del inhibidor de la calcineurina y de sirolimús, perfil lipídico, hemoglobina glucosilada, ácido úrico y, con menor frecuencia, estudios de la glándula tiroidea.
Tomado de Mathier MA, McNamara DM. Management of the patient after heart transplant. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004;6:459-469.

TABLA 15-4 Anticuerpos policlonales y monoclonales utilizados como inmunodepresores en el trasplante cardíaco

FÁRMACO	DESCRIPCIÓN	MECANISMO	USO*	EFECTOS SECUNDARIOS Y COMENTARIOS
Basiliximab	Anticuerpo monoclonal quimérico frente a CD25	Se une al receptor de IL-2 en los linfocitos T activados y lo bloquea, provocando su depleción e inhibiendo la activación de los linfocitos T inducida por IL-2	Inducción	Reacciones de hipersensibilidad (poco frecuente); se necesitan dos dosis; no se necesita monitorización
Alemtuzumab	Anticuerpo monoclonal humanizado frente a CD52	Se une al CD52 en todos los linfocitos B y T, la mayor parte de monocitos, macrófagos y células citolíticas, provocando la lisis celular y una depleción prolongada	Inducción/ACR	Síndrome de liberación de citocinas leve, neutropenia, anemia, pancitopenia idiosincrásica, trombocitopenia autoinmune, enfermedad tiroidea
Globulina antitimocitos	IgG policlonal de caballos o conejos inmunizados con timocitos humanos	Bloquea las proteínas de la membrana de los linfocitos T, alterando su función y provocando su lisis y la depleción prolongada de los linfocitos T	Inducción/ACR	Síndrome de liberación de citocinas (fiebre, escalofríos e hipotensión), trombocitopenia, leucopenia, enfermedad del suero
Rituximab	Anticuerpo monoclonal quimérico frente a CD20	Se une al CD20 en los linfocitos B y media en la lisis de los linfocitos B	RMA	Reacciones a la infusión, reacciones de hipersensibilidad (poco frecuentes)

*Indicaciones clínicas más frecuentes.
ACR, tratamiento del rechazo celular agudo; *Ig,* inmunoglobulina; *IL,* interleucina; *RMA,* tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos.
Modificado de Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715-2729.

TABLA 15-5 Inmunodepresores utilizados para el tratamiento de mantenimiento del trasplante cardíaco

FÁRMACO	CLASE	MECANISMO	MONITORIZACIÓN†	EFECTOS SECUNDARIOS Y COMENTARIOS
Ciclosporina	IC	Se une a ciclofilina; el complejo inhibe la calcineurina fosfatasa y la activación de los linfocitos T	Concentración sanguínea 2 h después de la administración o concentración mínima: inicialmente 200-375 ng/ml, disminuye a 150-250 ng/ml ≥ 6 meses desde el trasplante*	Nefrotóxico, síndrome urémico-hemolítico, hipertensión arterial, neurotóxico, hiperplasia gingival, alteraciones cutáneas, hirsutismo, diabetes mellitus postrasplante, hiperlipemia
Tacrolimús	IC	Se une al FKBP12; el complejo inhibe la calcineurina fosfatasa y la activación de linfocitos T	Concentración mínima: inicialmente 10-15 ng/ml, disminuye a 5-10 ng/ml ≥ 6 meses desde el trasplante	Efectos parecidos a los de la ciclosporina pero con una incidencia menor de hipertensión, hiperlipemia, alteraciones cutáneas, hirsutismo e hiperplasia gingival, y una incidencia mayor de diabetes mellitus y neurotoxicidad postrasplante
Sirolimús	PSI	Se une al FKBP12; el complejo inhibe el objetivo de rapamicina y la proliferación de linfocitos T inducida por interleucina 2	Concentración mínima: 4-12 ng/ml cuando se usa con un IC	Hiperlipemia, aumento de los efectos secundarios de los inhibidores de la calcineurina, trombocitopenia, retraso de la cicatrización de la herida, retraso de la función del injerto, úlceras bucales, neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial; se necesita seguimiento lipídico; si el riesgo de rechazo es bajo o moderado se puede suspender la ciclosporina 2 a 4 meses después del trasplante
Everolimús	PSI	Derivado de sirolimús	Concentración mínima: 3-8 ng/ml cuando se usa con un IC	Parecido a sirolimús
Micofenolato mofetilo o ácido micofenólico	AM	Inhibe la síntesis de los nucleótidos de monofosfato de guanosina, bloquea la síntesis de purina, previene la proliferación de linfocitos T y B	Monitorización sistemática de las concentraciones de MPA. No se puede recomendar en este momento	Síntomas digestivos (principalmente, diarrea), colitis, neutropenia y anemia leve; reducción de la absorción por ciclosporina
Azatioprina	AM	Convierte la 6-mercaptopurina a inhibidor de metaloproteinasa hística, que se convierte a nucleótidos de tioguanina que interfieren con la síntesis de ADN; previene la proliferación de linfocitos T y B	No hay un método de seguimiento rutinario de las concentraciones sanguíneas; es necesario vigilar el hemograma	Leucopenia, depresión de la médula ósea, macrocitosis, efectos secundarios hepáticos (poco frecuente)
Prednisona	Esteroides	Bloquea la activación de citocinas, interfiere con la migración celular y los mecanismos de reconocimiento y efectores citotóxicos	No hay un método de seguimiento rutinario de las concentraciones sanguíneas	Intolerancia a la glucosa, osteopenia, miopatía ósea, hipertensión arterial, hiperlipemia, aumento de peso y cataratas

*Método TDX de Abbott.
†Dependiendo del protocolo del programa.
AM, antimetabolito; *IC,* inhibidor de la calcineurina; *PSI,* inhibidor de la señal de proliferación.
Modificado de Halloran PF. Immunosuppresive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715-2729; y Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(8):914-956.

Cuadro 15-2 Fármacos de uso habitual que interfieren con ciclosporina, tacrolimús, sirolimús o everolimús

Disminuyen los niveles de inmunodepresión

Antimicrobianos
Caspofungina
Nafcilina
Rifabutina
Rifampicina
Rifapentina

Antiepilépticos
Carbamacepina
Fosfenitoína
Fenitoína
Fenobarbital

Tratamiento antirretroviral
Efavirenz
Etravirina
Nevirapina

Otros
Antiácidos con magnesio, calcio o aluminio (tacrolimús solo)
Deferasirox
Modafinilo
Hipérico
Talidomida
Ticlopidina
Troglitazona

Aumentan los niveles de inmunodepresión

Antimicrobianos
Claritromicina
Eritromicina
Metronidazol
Tinidazol
Quinupristina/dalfopristina

Antifúngicos
Clotrimazol
Itraconazol
Ketoconazol
Fluconazol
Posaconazol
Voriconazol

Tratamiento antirretroviral
Inhibidores de la proteasa (generales)
Amprenavir
Atazanavir
Darunavir
Fosamprenavir
Indinavir
Nelfinavir
Ritonavir
Saquinavir
Tipranavir

Cardiovascular
Amiodarona
Diltiacem
Verapamilo
Nutracéuticos
Naranja amarga
Zumo de pomelo
Granada

Otros
Rilonacept
Teofilina
Cimetidina
Fluvoxamina
Glipicida
Gliburida
Imatinib
Nefazodona

Modificado de Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant receipients. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(8):914-956.

causas principales de mortalidad en pacientes que sobreviven más de 5 años después del trasplante son las neoplasias malignas, la VAC y el fracaso del injerto.[2] Para reducir la morbilidad y la mortalidad después del trasplante se introducen cambios en la inmunodepresión y en otros tratamientos farmacológicos, así como modificaciones del estilo de vida.

INFECCIONES

Las infecciones se presentan después del trasplante en tres fases distintas, cada una con diversos riesgos asociados. La *fase temprana* (<1 mes) incluye las infecciones derivadas del donante o el receptor y las infecciones nosocomiales, la *fase intermedia* (1 a 6 meses) incluye infecciones provocadas por varios virus y bacterias, principalmente herpesvirus, citomegalovirus (CMV), neumonía por *Pneumocystis jiroveci, Listeria, Toxoplasma gondii, Nocardia* y *Candida* orofaríngea. La fase tardía (>6 meses) incluye otras infecciones más tradicionales: vías urinarias, neumonía extrahospitalaria, CMV tardío, *Aspergillus, Nocardia* y poliomavirus.[35] El principal foco de profilaxis de la infección se aplica en las fases temprana e intermedia.

El riesgo de infección oportunista vírica está relacionado con la intensidad y el tipo de inmunodepresión y con el estado de virus de donante y receptor. Un receptor sin exposición previa a CMV que recibe un corazón de un donante positivo a CMV tiene un riesgo del 50 al 75% de desarrollar enfermedad por CMV, mientras que el receptor con exposición previa a CMV tiene un riesgo del 10 al 15% con independencia del estado del donante.[43] Los pacientes con riesgo alto de enfermedad por CMV reciben normalmente ganciclovir oral (1.000 mg vía oral [p.o.] tres veces al día) o valganciclovir (900 mg/día p.o.) con ajustes según la función renal, durante 3 a 6 meses *o* ganciclovir intravenoso (i.v.) (5 a 10 mg/kg·día) durante 1 a 3 meses. En algunos centros se añade inmunoglobulina frente a CMV. En los pacientes de riesgo más bajo se utilizan esos regímenes o un tratamiento preventivo, monitorización con estudio de ácidos nucleicos o determinaciones de antigenemia frente al CMV, y el tratamiento se administra cuando el resultado es positivo.[18]

La enfermedad por CMV es famosa porque no provoca síntomas o signos específicos: su presentación clínica varía desde un cuadro seudogripal leve a neumonitis o enteritis que pueden ser mortales. Por lo tanto, es necesario mantener un alto índice de sospecha respecto al CMV cuando se valoren molestias inespecíficas, respiratorias o digestivas.

La neumonía por *Pneumocystis jiroveci* es una complicación infrecuente con los procedimientos profilácticos actuales. El riesgo de esta enfermedad es máximo durante el período de administración de corticoesteroides en dosis más altas, lo que ha motivado la utilización profiláctica de trimetoprim-sulfametoxazol (un comprimido de dosis simple de 80/400 mg p.o. cada día, o de dosis doble en días alternos) durante los primeros 6 a 12 meses, y se reduce a partir de entonces la frecuencia de administración o se suspende definitivamente. Este fármaco también parece ser eficaz frente a otros patógenos como *Toxoplasma gondii, Listeria* y patógenos de vías urinarias.[44] La atovacuona o la dapsona pueden ser alternativas aceptables en pacientes con alergia a sulfas o en los que desarrollan insuficiencia renal o hiperpotasemia con trimetoprim-sulfametoxazol, y para prevenir la candidiasis orofaríngea suele ser eficaz la nistatina líquida o en pastillas chupadas. Aunque estos patógenos representan los objetivos más frecuentes de la profilaxis antibiótica después del trasplante cardíaco, hay muchas otras infecciones oportunistas y no oportunistas que se pueden presentar, y es necesario mantener un elevado índice de sospecha, sobre todo ante las primeras. Un comentario más amplio sobre el tratamiento de las infecciones ya establecidas queda fuera del ámbito de este capítulo.[45]

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial es frecuente en los receptores del trasplante cardíaco, describiéndose una incidencia en el seguimiento a largo plazo mayor del 70% a 1 año y hasta del 95% a 5 años. La hipertensión arterial después del trasplante cardíaco tiene varias causas, como son la presencia de la hipertensión esencial previamente, la utilización crónica de inhibidores de la calcineurina, nefropatía crónica y alteraciones de la función del sistema renina-angiotensina-aldosterona.[46]

La mayoría de los fármacos antihipertensivos estándar son seguros y probablemente son eficaces después del trasplante cardíaco. En una comparación aleatorizada de diltiacem y lisinopril en pacientes hipertensos receptores de un trasplante se encontró que ambos fármacos son seguros, pero ninguno proporcionó un control adecuado de la presión arterial cuando se usaron en monoterapia.[47] El diltiacem puede ofrecer beneficios complementarios al elevar las concentraciones de calcineurina y, en un estudio, al frenar el desarrollo de la VAC.[48] En la práctica, es frecuente usar regímenes de politerapia para controlar la hipertensión, y a menudo se incluyen antagonistas adrenérgicos como β-bloqueantes o clonidina. Es obligatorio conocer a fondo las posibles interacciones farmacológicas.

DIABETES

El trasplante cardíaco en pacientes que tienen diabetes en el momento de la cirugía parece tener resultados parecidos a los obtenidos en pacientes sin diabetes.[49] No obstante, en el primer año después del trasplante cardíaco es frecuente que una diabetes preexistente se vuelva más difícil de controlar. Además, muchos pacientes desarrollarán la diabetes por primera vez durante este período, principalmente como consecuencia de la administración de corticoesteroides y calcineurina,[50] ya que se utilizan muchas estrategias innovadoras de inmunodepresión para reducir o evitar la exposición a esteroides después del trasplante.[38,51]

Para el tratamiento de la diabetes relacionada con el trasplante son eficaces los fármacos orales o la insulina.[52] En general, se evita usar metformina porque se plantean dudas sobre la disfunción renal. El control de la glucemia puede optimizarse si se deriva el paciente a un especialista o a un programa de diabetes y si se abordan los factores modificables como la obesidad. Se han publicado directrices de consenso para el tratamiento de la diabetes en los receptores de un trasplante.[53]

DISLIPEMIA

Se desarrolla dislipemia en el 50% de pacientes a 1 año y en más del 80% a 5 años, y parece ser más grave en pacientes tratados con ciclosporina A en comparación con tacrolimús, además, menos pacientes tratados con tacrolimús necesitan tratamiento hipolipemiante.[54,55] En un estudio aleatorizado de pequeño tamaño en pacientes con dislipemia postrasplante en el que se compararon simvastatina, gemfibrocilo y colestiramina se demostraron mejores efectos en la reducción del colesterol total y el colesterol en las LDL con simvastatina, mientras que el gemfibrocilo mejoró las concentraciones de triglicéridos.[56] En un estudio aleatorizado de mayor tamaño y a más largo plazo en el que la administración de simvastatina comenzó poco después del trasplante cardíaco frente al tratamiento dietético solo se demostró una reducción significativa de la mortalidad, de las tasas de VAC y del rechazo grave sin efectos adversos significativo en el grupo de simvastatina.[57] Este y otros estudios hacen pensar que las estatinas podrían tener efectos inmunomoduladores beneficiosos independientes de sus efectos en los lípidos. En una comparación directa no aleatorizada entre simvastatina y pravastatina se indicó una seguridad y una eficacia mayores con pravastatina.[58] La atorvastatina también parece segura y eficaz en el tratamiento de la dislipemia del receptor de un trasplante.[59] Por lo tanto, la pravastatina y la atorvastatina son los fármacos preferidos en general. El riesgo de miositis y rabdomiólisis aumenta con el uso de estatinas en pacientes después del trasplante cardíaco, que necesitan dosis más bajas y objetivos lipídicos menos agresivos y un seguimiento clínico más estricto de estas complicaciones cuando se usan dosis más altas o combinaciones de fármacos.

VASCULOPATÍA DEL ALOINJERTO CARDÍACO

La VAC es ahora la causa más frecuente de disfunción tardía del aloinjerto en pacientes después del trasplante cardíaco.[2] Los factores de riesgo de desarrollo de VAC incluyen la frecuencia y gravedad del rechazo celular,[60] el tabaquismo, la dislipemia, la diabetes, los antecedentes de enfermedad arterial coronaria tanto en el receptor como en el donante y la mayor edad del receptor o del donante.[61] Algunos estudios indican la importancia de la inflamación sistémica y de los agentes infecciosos en el desarrollo de la VAC,[62] que se asocia tanto a una situación funcional peor[63] como a una supervivencia también peor,[64,65] con manifestaciones tardías que incluyen la IC resistente al tratamiento y la muerte súbita cardíaca. Durante el trasplante, la inervación del corazón se interrumpe y el corazón trasplantado se reinerva solo en algunos casos, y solo parcialmente. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes no tendrá angina y es necesario aplicar estrategias de detección sistemática periódicamente. La ecografía intravascular es la prueba diagnóstica más sensible de la detección de la VAC, pero no se utiliza muy a menudo debido a las limitaciones de costes y a la inexperiencia de los centros, así que la angiografía coronaria, la gammagrafía de perfusión con radionúclidos y la ecocardiografía de esfuerzo con dobutamina son las pruebas de elección para la detección sistemática (v. tabla 15-3). La VAC puede ser un proceso difuso, concéntrico y, a menudo, distal no susceptible de revascularización percutánea o quirúrgica. No obstante, en algunos casos se puede manifestar como una estenosis discreta y proximal que puede tratarse mediante las técnicas de revascularización habituales.[66]

El tratamiento médico de la VAC consiste en utilizar una estatina para reducir agresivamente el colesterol y modificar la inmunodepresión de mantenimiento. Además de sus efectos beneficiosos en los lípidos séricos, las estatinas conservan la función endotelial coronaria y modulan la elaboración de las citocinas proinflamatorias en el corazón trasplantado.[67] Los datos de seguimiento a largo plazo también apuntan a que las estatinas mejoran la supervivencia de los receptores del trasplante cardíaco.[68] Cuando se combina con CsA, corticoesteroides y estatinas, el everolimús disminuye la incidencia de VAC en el primer año después del trasplante cardíaco en comparación con la adición de azatioprina a la misma combinación.[69] En pacientes con VAC ya establecida, el cambio de azatioprina o MMF por sirolimús en combinación con corticoesteroides y un inhibidor de la calcineurina puede atenuar la progresión de la enfermedad.[70] La angioplastia coronaria[64,65] y la implantación de endoprótesis[66,71] se utilizan con resultados aceptables para el tratamiento de la VAC. Además, se han realizado con éxito injertos de derivación arterial coronaria (IDAC) estándar sin bomba[72] y mínimamente invasivos[73] en pacientes muy bien seleccionados que se han sometido al trasplante cardíaco. El retrasplante por VAC parece tener un éxito mejor que el retrasplante por fracaso agudo del injerto o por rechazo celular agudo.[74] Aunque la tasa de mortalidad precoz después del retrasplante por VAC es comparable a la del trasplante inicial, la supervivencia a largo plazo es peor.[75]

INSUFICIENCIA RENAL

El riesgo de insuficiencia renal está relacionado con la edad del paciente, la función renal inicial y el desarrollo de hipertensión.[76,77] La incidencia de nefropatía terminal después del trasplante cardíaco es del 6,3% en pacientes que sobreviven 10 años, y la supervivencia de los pacientes que desarrollan insuficiencia renal es significativamente peor que la de los pacientes con función renal conservada.[2] Se acepta que el uso de inhibidores de la calcineurina aumenta el riesgo de insuficiencia renal. La conversión desde un régimen inmunodepresor con un inhibidor de la calcineurina a otra con MMF y sirolimús o everolimús parece ser segura y eficaz y se asocia a la mejoría de la función renal.[78,79] La hemodiálisis, la diálisis peritoneal y el trasplante renal parecen ser tratamientos aceptables de la nefropatía terminal después del trasplante cardíaco.[80]

NEOPLASIAS MALIGNAS

La principal causa última de morbilidad y mortalidad después del trasplante cardíaco es la aparición de neoplasias malignas, que se convierten en la principal causa de muerte en pacientes que sobreviven más de 5 años después del trasplante.[81,82] Además, según los datos del registro de trasplantes cardíacos el 14% de los supervivientes a 5 años y el 30% de los supervivientes a 10 años después del trasplante tienen alguna forma de neoplasia maligna.[2] Los receptores de trasplantes de órganos tienen un riesgo mayor de desarrollar la mayoría de los cánceres,[83,84] y los receptores del trasplante cardíaco parecen tener en particular un riesgo mucho mayor de desarrollar linfomas (enfermedad

linfoproliferativa postrasplante [ELPPT] relacionada con el virus de Epstein-Barr) y cánceres de piel.[85,86] En un estudio de gran tamaño de pacientes después del trasplante cardíaco se encontró una incidencia global de ELPPT del 6% y una incidencia en los supervivientes a largo plazo del 15%.[87] En general, el riesgo de neoplasias malignas parece correlacionarse con la intensidad y la duración de la inmunodepresión. Los pacientes expuestos al tratamiento de inducción lítica y los que reciben tratamiento lítico para el rechazo grave tienen un riesgo particularmente alto.[83,84] Aunque los receptores más jóvenes de trasplantes cardíacos pueden tener un riesgo más alto de ELPPT[86] y los más mayores en el momento del trasplante parecen tener un aumento significativo del riesgo de cánceres no relacionados con la ELPPT.[88] A menudo, la ELPPT responde si se reduce la intensidad de la inmunodepresión, con o sin tratamiento antineoplásico concomitante. La progresión de esta enfermedad se puede vigilar utilizando estudios seriados de tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada (TC). El anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab ofrece beneficios en casos seleccionados.[89]

Los cánceres de piel que se desarrollan en los receptores de trasplantes, en particular los epidermoides o los basocelulares, responden bien a la escisión local. El tratamiento adicional puede incluir retinoides orales o quimioterapia tópica.[90] No obstante, la recurrencia es frecuente con independencia del tratamiento. Debido a esta alta tasa de recurrencia se pueden elegir muchos programas que alteren la inmunodepresión de mantenimiento intentando disminuir el riesgo. En concreto, en los pacientes estables de riesgo bajo se usa un tratamiento sin calcineurina que utiliza sirolimús o everolimús además de MMF en dosis bajas. La mayoría de esos datos proceden de poblaciones de trasplantados renales y hepáticos, pero los resultados son espectaculares con una reducción de hasta tres veces del riesgo de cáncer de piel y de órganos sólidos. Esos beneficios se pueden presentar tan solo 2 años después de retirar la calcineurina.[81,82,84] Las alteraciones de la inmunodepresión de mantenimiento de larga evolución comportan los riesgos inherentes de rechazo, por lo tanto, es necesario mantener un seguimiento inmunitario e histológico estrecho.

Direcciones futuras

En las últimas décadas hemos observado mejoras muy importantes en el tratamiento de los pacientes antes y después del trasplante cardíaco. Uno de los problemas futuros será prolongar la esperanza de vida después del trasplante, un resultado que dependerá de nuestra capacidad de prevenir y tratar las complicaciones del trasplante a largo plazo, incluidas muchas de las consecuencias a largo plazo de la inmunodepresión. Hasta ese momento, se está llevando a cabo una investigación extensa sobre las posibles estrategias para reducir la inmunodepresión de mantenimiento. Si se tiene éxito, estas estrategias proporcionarán resultados óptimos después del trasplante. La investigación en curso en el ámbito del xenotrasplante y la medicina regenerativa ofrece la posibilidad de disponer de un suministro ilimitado de órganos de donante y permite ampliar el trasplante a un número de pacientes cada vez mayor.

Soporte circulatorio mecánico

Desde que se introdujo por primera vez en el uso clínico hace casi 50 años, el SCM ha crecido desde proporcionar solo el soporte parcial durante períodos cortos en poblaciones de pacientes seleccionados a proporcionar el soporte permanente de la circulación completa durante muchos años en la mayoría de los pacientes con IC sistólica crónica. En el último decenio también hemos visto un cambio muy importante en la tecnología de los dispositivos, dando paso los dispositivos pulsátiles voluminosos y poco duraderos a bombas de flujo continuo mucho más pequeñas y más duraderas.

Beneficios del soporte circulatorio mecánico

HEMODINÁMICA

Cuando fracasa el VI se produce un incremento concomitante de las presiones de llenado intracardíacas y, finalmente, descenso del gasto cardíaco. El principal objetivo del SCM es restaurar la perfusión durante la descompresión del ventrículo fracasado.[91] Si se restaura el gasto cardíaco se proporciona la perfusión de órganos diana y, finalmente, se permite mejorar la capacidad de ejercicio. La reducción crónica de las presiones de llenado del VI disminuye la gravedad de la insuficiencia mitral y reduce la hipertensión pulmonar que, a su vez, puede mejorar la función del VD. La mejoría de la IC con el SCM también reduce la activación neurohormonal, lo que puede mejorar el síndrome cardiorrenal e incluso puede dejar un margen de la recuperación del miocardio.[92]

FACTORES BIOLÓGICOS

Los beneficios hemodinámicos del SCM también se acompañan de mejoras concomitantes en los muchos efectos negativos celulares y extracelulares de la IC crónica. Los miocitos aislados después de usar el SCM presentan una función contráctil mejorada y una capacidad de respuesta mayor a la estimulación β-adrenérgica.[93-96] El SCM también altera los genes y la expresión de proteínas de los miocitos y reduce el grado de fibrosis y el contenido de colágeno de la matriz extracelular cardíaca.[97,98]

Configuración del soporte circulatorio mecánico

Los dispositivos se clasifican en varias categorías generales: duración del soporte, ventrículos soportados y mecanismo del flujo de la bomba. La duración del soporte puede ser temporal, por ejemplo, después de una cardiotomía o en el shock agudo, o para la estabilización antes de implantar un dispositivo más permanente. En EE. UU. hay dos indicaciones mayores aprobadas para el SCM, como puente al trasplante (PT) o como soporte a largo plazo en casos no candidatos al trasplante, lo que se conoce como *tratamiento de destino* (TD). Los dispositivos permiten soportar solo el VD (dispositivo de asistencia del VD, o DAVD), el VI solo (DAVI) o ambos ventrículos (DABIV), o el dispositivo se puede implantar en lugar del corazón del paciente cuando se usa como corazón artificial total (CAT). Aunque la mayoría de las bombas se implantan en la cavidad torácica o abdominal con una vía impulsora percutánea para proporcionar la potencia y la monitorización de la bomba, algunas se implantan en zonas extracorpóreas o paracorpóreas, con la bomba fuera del cuerpo y cánulas transcutáneas que permiten la entrada y la salida de la sangre.

FLUJO PULSÁTIL

La mayoría de los SCM de generaciones anteriores consistían en bombas pulsátiles que llenaban y vaciaban secuencialmente una cámara con desplazamiento de volumen, generando de esta forma un flujo pulsátil. Esas bombas normalmente se llenan pasivamente o tienen solo una capacidad poco importante de aumentar su llenado, y funcionaban de forma asíncrona respecto a los corazones nativos. Con menor precarga las bombas se llenaban con menor rapidez; con mayor precarga, se llenaban más rápidamente y mantenían la descompresión del VI. Pero las bombas pulsátiles ofrecían muchas desventajas: necesidad de una cámara de desplazamiento de volumen que necesitaba una bomba más grande, mantenimiento del flujo unidireccional que requería la utilización de válvulas y desgarro mecánico resultante que acortaba la vida de la bomba, a menudo a menos de 18 meses.

FLUJO CONTINUO

Las bombas de flujo continuo mueven la sangre con un impulsor rotador que provoca la descarga activa continua del VI y proporciona un flujo anterógrado con pulsatilidad limitada. El grado de descarga del VI depende de la velocidad configurada del dispositivo, con la que normalmente se pretende mantener constante la descarga del VI y, por tanto, que la válvula aórtica se abra pocas veces. Las bombas de flujo continuo se clasifican como *axiales* o *centrífugas.* El impulsor de una bomba de flujo axial gira en el mismo eje que el flujo sanguíneo, por el contrario, las bombas centrífugas aceleran la sangre en dirección perpendicular al eje del flujo entrante. La única parte móvil es el impulsor, que se mantiene por los rodamientos mecánicos o puede mantenerse en suspensión con técnicas magnéticas o hidrodinámicas para provocar un desgaste mínimo. Al eliminarse la cámara de desplazamiento de volumen se ha podido reducir mucho el tamaño de la bomba, así se prolonga mucho la vida de la bomba al reducirse el desgaste mecánico y se obtienen perfiles mejores de efectos adversos, con lo que se han logrado mejoras muy importantes en la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes.[99] Ante esos beneficios, las bombas de flujo continuo son ahora la tecnología de bomba dominante. En la figura 15-2 se muestran los modelos representativos de bombas pulsátiles y de flujo continuo.

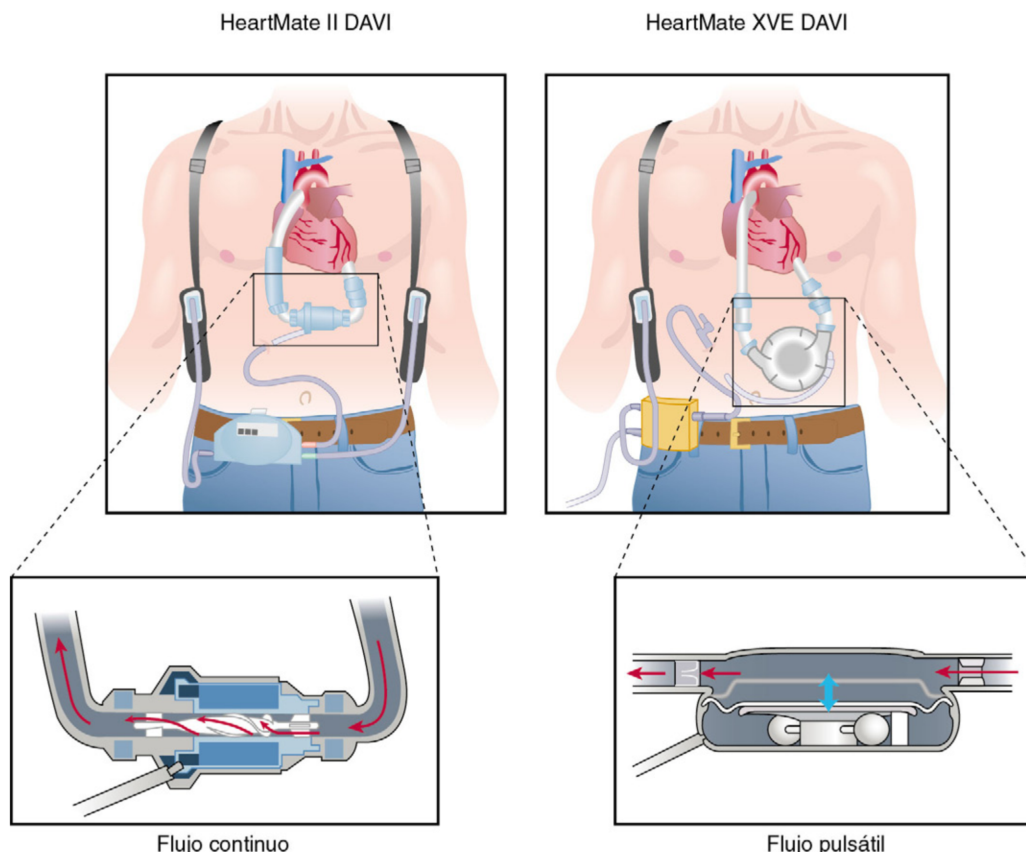


FIGURA 15-2 Dispositivos de asistencia ventricular (DAVI) representativos HeartMate, pulsátil y de flujo continuo. *(Tomado de Wilson SR, Givertz MM, Stewart GC, Mudge GH Jr. Ventricular assist devices: the challenges of outpatient management.* J Am Coll Cardiol *2009;54:1647-1659.)*

CANULACIÓN

La mayoría de los SCM se implanta en paralelo al ventrículo izquierdo o derecho nativo. Para el soporte del VI se coloca una cánula aferente en la punta del VI y la cánula eferente se anastomosa a la aorta ascendente inmediatamente por encima de la válvula aórtica. En cuanto a los sistemas percutáneos temporales, la bomba puede recibir el flujo a través del tabique desde la aurícula izquierda o desde el propio VI, con una bomba situada a través de la válvula aórtica. Cuando se soporta el VD, el flujo aferente procede normalmente de la aurícula derecha, que aporta un flujo más fiable que la canulación apical del VD. Los dispositivos temporales pueden permitir el acceso de la sangre venosa desde las venas cavas o femorales. La cánula eferente del DAVD se anastomosa a la arteria pulmonar principal inmediatamente distal a la válvula pulmonar.

Indicaciones del soporte circulatorio mecánico

El soporte mecánico puede usarse durante varios días o para el soporte a largo plazo durante muchos años. Aunque se implantan varios dispositivos a corto plazo para permitir la revascularización o la recuperación, este capítulo se centrará principalmente en los dispositivos destinados a un soporte a largo plazo más duradero. La indicación principal del SCM ha sido como PT, pero una proporción cada vez mayor de pacientes que no son candidatos al trasplante reciben un SCM en su lugar (como TD).[100-102]

SOPORTE UNIVENTRICULAR FRENTE A BIVENTRICULAR

Aunque se pueden apoyar uno o varios ventrículos, el DAVI solo es la modalidad preferida en aquellos casos que requieren el soporte a largo plazo, ya que la generación actual de dispositivos de flujo continuo y más pequeños están diseñados solo para ese tipo de soporte. Por otro lado, se puede conseguir el soporte biventricular a largo plazo con dos dispositivos paracorporales independientes (DABIV), uno para cada ventrículo, o con un CAT.[103] Aunque el DABIV y el CAT son opciones razonables en aquellos casos que necesitan este tipo de soporte, el grado de anticoagulación, el perfil de efectos secundarios y la interacción paciente-dispositivo son peores que con el soporte del DAVI con flujo continuo.

Que la función del VD nativo sea adecuada se convierte en un factor fundamental a la hora de elegir entre el soporte del VI y el soporte biventricular. Cuando se implanta un DAVI en caso de fracaso del VD el llenado del VI y, por tanto, el DAVI, no serán suficientes y el DAVI no funcionará correctamente.[104] Por lo tanto, en los pacientes con disfunción concomitante grave del VD puede ser necesario utilizar soporte biventricular. También puede ser difícil determinar si la función del VD es la adecuada (v. más adelante). A pesar de algunas iniciativas destinadas a predecirla y moderarla, la tasa de fracaso del VD que requiere un DAVD después de un DAVI se acerca al 7%.[105-110]

Calendario del soporte cardíaco

El soporte mecánico urgente se reserva habitualmente para aquellos casos que solicitan asistencia tras un episodio agudo: un infarto de miocardio extenso, un shock poscardiotomía o una miocarditis fulminante. En estos casos, el objetivo es la estabilización hemodinámica, ya que no es viable una evaluación exhaustiva del paciente antes de implantar el SCM. Más aún, la valoración de los objetivos a largo plazo (PT o TD) no es un aspecto inmediato, pero a menudo los pacientes con un cuadro agudo pueden recuperar en cierta forma la función ventricular, lo que permite a veces retirar gradualmente el dispositivo. En esta situación, muchos de estos pacientes reciben soporte con dispositivos temporales que permiten la recuperación ventricular. Sin embargo, si la recuperación del ventrículo no es suficiente, el SCM permite que los órganos diana se recuperen y da un margen de tiempo para determinar si el caso es idóneo para el soporte a largo plazo.[111] A pesar de que los resultados son razonables en los pacientes que reciben soporte urgente, estos pacientes tienen tasas más altas de morbilidad y mortalidad.[112]

Dados los peores resultados obtenidos tras la implantación urgente, los centros prefieren implantar los SCM de forma programada. Las hospitalizaciones pueden repetirse incluso con la administración crónica de inótropos a los pacientes que esperan el trasplante cardíaco, al igual

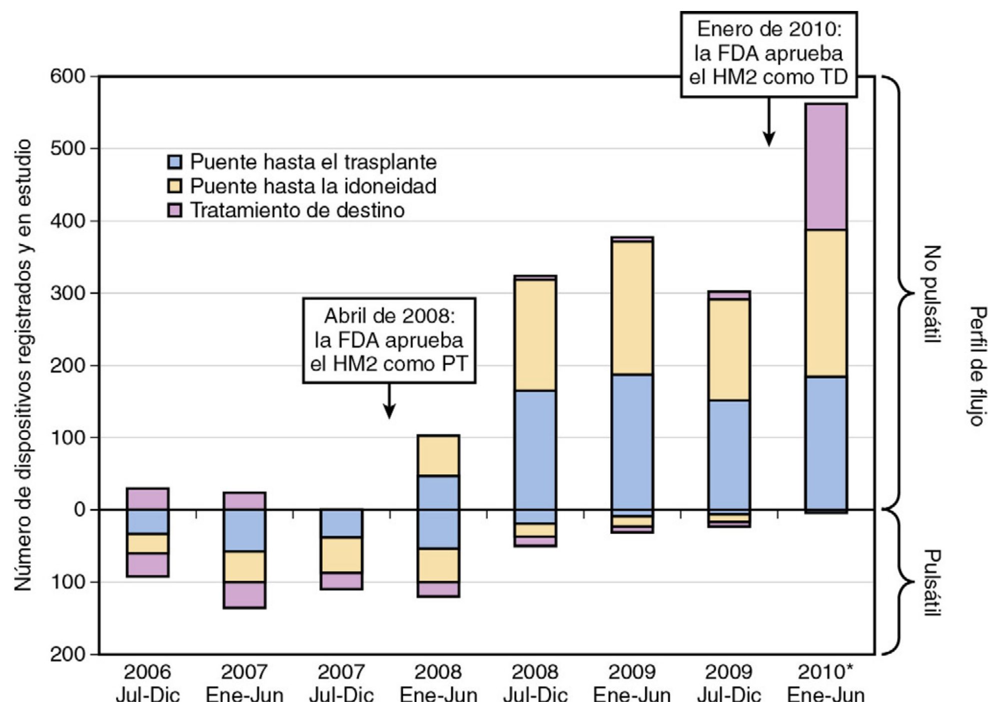


FIGURA 15-3 Evolución del tipo de dispositivo y de la estrategia en el tiempo. *FDA,* Food and Drug Administration; *HM2,* HeartMate II; *PT,* puente hasta el trasplante; *TD,* tratamiento de destino. *(Tomado de Stewart GC, Stephenson LW. Keeping left ventricular assist device acceleration on track.* Circulation *2011;123:1559-1568.)*

que la disfunción progresiva de órganos diana y el aumento del riesgo de episodios adversos.[113] En consecuencia, es fundamental determinar el momento adecuado para derivar al paciente para su evaluación e implantación de un SCM.

El momento de la implantación del SCM es aún más importante cuando se trata de pacientes que no requieren el soporte urgentemente. Algunos pueden tener una causa identificable y tratable de su descompensación, como la isquemia o una alteración del ritmo, y se debe dejar tiempo para que el paciente responda al tratamiento médico. No obstante, el problema del momento de implantación del SCM está más relacionado con los casos de disfunción sistólica crónica progresiva. En los casos que son candidatos o que ya están en la lista de trasplantes se deben comparar los riesgos y beneficios de la implantación temprana del SCM frente al soporte médico intensivo continuado mientras se espera encontrar un órgano idóneo.[114] El principal motivo para esperar el trasplante sería evitar la morbilidad y la mortalidad potenciales de la cirugía del SCM y de la vida con él. Algunos pacientes pueden tener algunas características quirúrgicas o anatómicas que pueden contraindicar relativamente el SCM.[115] El riesgo de retrasar el SCM incluye un riesgo mayor para el trasplante en caso de descompensación aguda o prolongada, la necesidad del soporte mecánico urgente y la progresión de la IC, con lo que, al final el paciente ya no es candidato al trasplante o al SCM, o muere. El beneficio de la utilización más temprana del SCM es que los pacientes que están menos graves en el momento del implante tienen resultados mejores. Cuando los pacientes se recuperan de la implantación del SCM se resuelve su estado de IC y pueden participar en una rehabilitación física. Por tanto, el trasplante se podrá realizar en un entorno de estabilidad clínica. El tiempo de espera teórico de cada órgano también tiene una gran importancia para decidir el momento más adecuado del SCM. El tiempo de espera depende del tamaño del paciente, el tipo sanguíneo, el lugar de residencia y los tipos y concentraciones de los anticuerpos preexistentes en el paciente. De los pacientes que tienen actualmente implantados dispositivos no definidos como en investigación en EE. UU., solo la mitad se encuentran en una lista activa en el momento de la implantación del SCM (fig. 15-3). Muchos pacientes tienen contraindicaciones relativas para ser incluidos en las listas de trasplantes, pero un período de soporte mecánico puede dar tiempo al paciente a convertirse en candidato al trasplante, es lo que coloquialmente se denomina *puente hasta la decisión.* Estas contraindicaciones pueden deberse a problemas médicos que mejorarán el SCM, como la hipertensión pulmonar o la disfunción renal, o bien el SCM puede darnos tiempo para abordar o tratar adecuadamente algún problema, como una toxicomanía o la obesidad, o un cáncer de próstata o de vejiga localizados.

Los resultados a largo plazo relativamente malos obtenidos con la generación precedente de dispositivos pulsátiles enfriaron el entusiasmo de la implantación más temprana. Las tasas de supervivencia a 6 y 12 meses después de implantar dispositivos pulsátiles fueron del 75 y del 60%, respectivamente, pero con los dispositivos modernos de flujo continuo ascienden al 95 y al 90%, respectivamente.[116] La generación actual de dispositivos no solo ha mejorado la supervivencia, sino también los perfiles de episodios adversos, las bombas son mucho más pequeñas y más adecuadas para atender a una población de pacientes más amplias.[116,117] Gran parte de la mortalidad precoz tras la implantación del SCM se ha atribuido a la selección de pacientes, lo que ha llevado a la búsqueda de factores de riesgo y de puntuaciones de riesgo que permitan mejorar la selección de los mismos.

Muchos de los modelos de riesgos disponibles se desarrollaron a partir de la experiencia de un solo centro con un número pequeño de pacientes, basado principalmente en dispositivos pulsátiles o que proceden de la era anterior del tratamiento con SCM y, por tanto, pueden no ser aplicables a los dispositivos existentes hoy día.[118-120] A pesar de esas limitaciones, muchas de esas puntuaciones de riesgo siguen usándose en la clínica. La más utilizada es la de Lietz-Miller, también conocida *Destination Therapy Risk Score (DTRS).* Sin embargo, hay datos recientes que indican que no es una puntuación predictiva de los resultados después del SCM de flujo continuo cuando se implanta como PT, y solo es predictiva, y no mucho, para el TD.[121-122] El Seattle Heart Failure Model (SHFM) incluye factores de riesgo procedentes de varios estudios clínicos de IC, pero se incluyeron muy pocos pacientes con IC terminal.[123] Sin embargo, los pacientes con puntuaciones SHFM más bajas antes de la implantación tienen resultados mejores después del SCM.[124] En general, las características de riesgo alto detectadas en esos estudios (como el fracaso del VD, la insuficiencia respiratoria, la disfunción renal y hepática o la infección) son normalmente marcadores de un grado mayor de enfermedad en el momento de la implantación.

El Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) contiene los datos de los dispositivos duraderos aprobados en EE. UU. Los pacientes incluidos se asignan a uno de siete perfiles

TABLA 15-6 Perfiles INTERMACS

PERFIL	DESCRIPCIÓN	PERÍODO DE TIEMPO PARA LA INTERVENCIÓN
1: shock cardiógeno crítico	Pacientes con hipertensión que puede ser mortal a pesar de un soporte inótropo en aumento rápido; la hipoperfusión orgánica es crítica, a menudo confirmada por el empeoramiento de la acidosis o de las concentraciones de lactato («aplastamiento y quemados»)	Se necesita una intervención definitiva en horas
2: deterioro progresivo	Paciente con deterioro de la función a pesar del soporte inótropo; puede manifestarse por el empeoramiento de la función renal, depleción nutricional, incapacidad para restaurar el equilibrio de volumen («fuerte con inótropos»); también se describe el deterioro del estado de los pacientes incapaces de tolerar los inótropos	Se necesita una intervención definitiva en pocos días
3: estable pero dependiente de inótropos	Paciente con presión arterial, función orgánica, nutrición y síntomas estables con el soporte inótropo intravenoso continuo (o con dispositivo de soporte circulatorio temporal, o ambos), pero demuestran una incapacidad reiterada para abandonar el soporte debido a hipotensión sintomática o disfunción renal recurrente («estabilidad dependiente»)	Se necesita una intervención definitiva programada en un período de semanas o pocos meses
4: síntomas en reposo	El paciente puede estabilizarse con un estado de volumen cercano al normal, pero presenta síntomas de congestión cada día en reposo o durante las AVD. Las dosis de diuréticos fluctúan en general en concentraciones muy altas. Se plantearán tratamientos y estrategias de seguimiento más intensivos, que en algunos casos pondrán de manifiesto el escaso cumplimiento que comprometería el resultado con cualquier tratamiento (algunos pacientes pueden desplazarse entre los perfiles 4 y 5)	Se necesita una intervención definitiva programada en un período de semanas o pocos meses
5: intolerancia al ejercicio	Cómodo en reposo y con AVD, pero incapaz de participar en cualquier otra actividad, permaneciendo predominantemente en su domicilio; los pacientes se sienten cómodos en reposo sin síntomas congestivos pero puede haber un estado de volumen elevado subyacente resistente, a menudo con disfunción renal; el estado nutricional subyacente está en el límite, el paciente puede tener un riesgo mayor que con el perfil 4 y puede requerir una intervención definitiva	Urgencia variable, depende de que se mantenga la nutrición, la función orgánica y el nivel de actividad
6: limitación del ejercicio	Paciente sin signos de sobrecarga de lípidos, cómodo en reposo y con AVD y actividades ligeras en el exterior del hogar, pero con cansancio después de los primeros minutos de cualquier actividad significativa; la asistencia de la limitación cardíaca requiere medir cuidadosamente el consumo máximo de oxígeno, en algunos casos con monitorización hemodinámica que confirme la intensidad del deterioro cardíaco («caminar herido»)	Urgencia variable, depende de que se mantenga la nutrición, la función orgánica y el nivel de actividad
7: clase II avanzada de la New York Heart Association	Marcador para una especificación más precisa en el futuro; incluye pacientes sin episodios actuales o recientes de equilibrio de líquido inestable, que viven cómodamente con una actividad muy limitada con ejercicios físicos leves	El trasplante o el soporte circulatorio puede no estar realmente indicado

AVD, actividades de la vida diaria.
Tomado de Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:535-541.

de acuerdo con su nivel de enfermedad, desde 7 (clase IIIb de la NYHA) a 1 (pacientes en shock agudo), como se ve en la tabla 15-6.[125] Los resultados estratificados según los perfiles del INTERMACS demuestran que los pacientes con perfiles más bajos, es decir, los más enfermos, tienen resultados peores que los que tienen perfiles INTERMACS más altos, como se ve en la figura 15-4.[126] Los pacientes que tienen una IC avanzada pero aún no depende de inótropos, es decir, perfiles INTERMACS 4 a 7, han demostrado tener una supervivencia significativamente mayor a los 18 meses (96 frente a 73%; $P < 0,01$) que los dependientes de inótropos.[127]

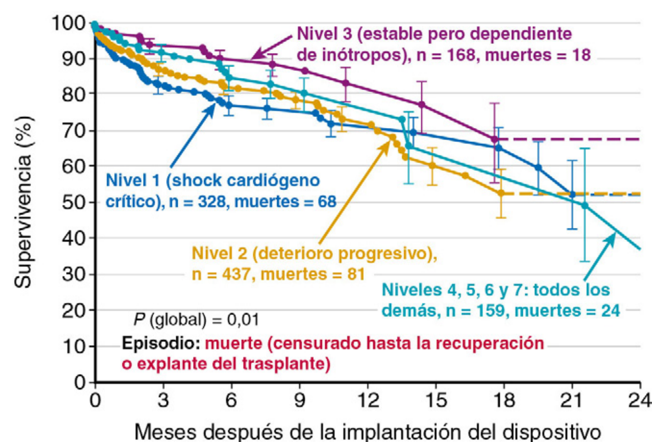


FIGURA 15-4 Perfil de supervivencia según el registro Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS). *(Tomado de Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. Second INTERMACS annual report: more than 1,000 primary left ventricular assist device implants.* J Heart Lung Transplant *2010;29:1-10.)*

Consideraciones previas al empleo del soporte circulatorio mecánico a largo plazo

ASPECTOS CARDÍACOS

Función ventricular derecha

Cuando se esté planteando usar un DAVI es fundamental que la función del VD sea la adecuada. La disfunción del VD hace que el llenado del corazón izquierdo no sea adecuado y, por tanto, tampoco el llenado del DAVI, y se asocia a tasas altas de morbilidad y mortalidad. Más aún, los SCM más duraderos aprobados como puente y como TD solo soportan el VI. Aunque los DABIV y el corazón artificial pueden usarse como PT, se asocian a una supervivencia peor, son menos idóneos para el soporte a largo plazo y no está aprobado su uso como TD. La disfunción del VD puede dar lugar a una miopatía subyacente, puede exacerbar la insuficiencia izquierda o puede surgir de otros factores como la enfermedad pulmonar, la hipertensión pulmonar o una enfermedad vascular pulmonar, o de complicaciones derivadas de la cirugía. Las bombas de flujo continuo pueden inducir incluso la disfunción del VD al desplazar el tabique intraventricular hacia la izquierda.

La ecocardiografía sola no es siempre adecuada para determinar el grado de disfunción del VD.[128] Para la evaluación completa del VD se necesita un cateterismo arterial pulmonar. Una presión alta en la aurícula derecha junto a presiones bajas en la arteria pulmonar indican a menudo una insuficiencia grave del VD.[129] Para definir la insuficiencia del VD existen varios modelos de predicción del riesgo, pero están limitados por tratarse de experiencias de un solo centro y de pequeño tamaño recopiladas con bombas principalmente pulsátiles.[108,109,130] En un estudio aislado de gran tamaño sobre dispositivos de flujo continuo se determinó que los factores predictivos multivariantes de la insuficiencia del VD eran el soporte ventilatorio

en el preoperatorio (razón de posibilidades [RP]: 5,5), una relación entre la presión venosa central y la presión de enclavamiento en el capilar pulmonar mayor de 0,63 (RP: 2,3) y un nitrógeno ureico en sangre (BUN) mayor de 39 (RP: 2,1).[131]

Enfermedad valvular

La insuficiencia aórtica puede afectar negativamente al rendimiento del DAVI al crear un «asa ciega» de flujo desde el VI, a través del DAVI por la raíz aórtica, y volviendo al VI. La insuficiencia aórtica mayor que leve debería ser reparada, reemplazada o suturada quirúrgicamente en el momento de la implantación del DAVI. Las válvulas aórticas mecánicas se pueden trombosar en presencia del DAVI debido al descenso del flujo transvalvular. Estas válvulas deben reemplazarse con una válvula de tejido o suturarse.[132] La estenosis mitral puede afectar a la entrada de flujo en el DAVI, y debe abordarse en el momento de la implantación.

Arritmias

La mayoría de las arritmias supraventriculares son bien toleradas con un DAVI, pero la taquicardia ventricular persistente o la fibrilación ventricular no son bien toleradas en presencia del DAVI, ya que esos ritmos conducen a la disfunción del VD. Los pacientes con crisis de TV requieren a menudo el soporte biventricular.

Otras anomalías cardíacas

En una revisión exhaustiva también debería investigarse la presencia de comunicaciones interauriculares o interventriculares que deban ser reparadas. La cardiopatía congénita compleja puede necesitar orientaciones poco habituales de la bomba o incluso impedir la utilización de los SCM. Por último, se deben identificar y eliminar los trombos murales en el momento de la implantación para evitar la embolización sistémica o la succión del trombo hacia la bomba.

ASPECTOS NO CARDÍACOS

Antes de implantar el SCM a largo plazo es necesario optimizar otras afecciones médicas crónicas existentes, muchas de las cuales se exacerban por la IC avanzada. Se evaluarán los signos de infección y, si se encuentran, se tratarán intensivamente antes de la implantación. La infección activa en el momento de la implantación puede ser catastrófica, ya que la septicemia infecta al dispositivo, en donde puede suprimirse a largo plazo pero raras veces se cura con el tratamiento antibiótico. Si la bomba o su bolsillo se infectan, el único recurso es el trasplante urgente, si está indicado, ya que el cambio del dispositivo en esas circunstancias desemboca a menudo en la recurrencia de la infección.[133] La disfunción renal es frecuente en el momento de la presentación, y se debe a varias causas: mala perfusión renal, presión venosa central alta, disfunción renal preexistente, dosis altas de diuréticos y el medio neurohormonal adverso de la IC. Si la hemodinámica está descompensada, la utilización de inótropos, un balón de contrapulsación intraaórtico o incluso el soporte mecánico temporal pueden permitir que el riñón se recupere. La mejoría de la función renal es frecuente cuando se restaura el gasto cardíaco y se resuelve la IC después del SCM, pero no es la regla, especialmente cuando se implanta en presencia de una disfunción renal significativa.[134,135] La insuficiencia renal que necesita diálisis después del SCM sigue siendo un proceso de gran morbilidad que refleja el nivel de enfermedad en el momento de la cirugía y es otro nido persistente de infección como consecuencia del acceso vascular.[136]

La enfermedad pulmonar intrínseca también tiene varias implicaciones para el SCM a largo plazo. La enfermedad pulmonar avanzada afecta tanto a la mortalidad como a la morbilidad derivadas de la propia cirugía de implantación y a la capacidad de rehabilitación en el postoperatorio, y puede seguir influyendo en la situación funcional a largo plazo. La vasoconstricción pulmonar hipóxica debida a enfermedad pulmonar intrínseca también puede reagudizar una hipertensión pulmonar preexistente. La enfermedad pulmonar crónica grave con un FEV_1 menor de 1 l debe plantear dudas sobre la idoneidad del SCM.[132] La intubación y la ventilación mecánica antes de la implantación también son un factor predictivo potente de malos resultados.[106] En ocasiones, la disfunción hepática es consecuencia de un shock derivado de la descompensación aguda, pero no es poco frecuente encontrar una disfunción hepática crónica oculta en la IC crónica, especialmente en el marco de una mala función del VD con presiones persistentemente altas en la aurícula derecha o con circulación de Fontan.[132] Esos casos pueden tener una disfunción hepática importante sin anomalías grandes de la aspartato aminotransferasa (AST), alanina transaminasa (ALT) o bilirrubina total. El umbral para descartar estas posibilidades mediante ecografía o incluso con TC debe ser bajo, con el objetivo de evaluar los signos de cirrosis en la arquitectura hepática. Si la cirrosis es evidente, la implicación de los hepatólogos desde el principio es esencial, y a menudo se obtiene una biopsia transyugular del hígado. Cuando la función hepática está en el límite se necesitan transfusiones masivas durante la implantación, lo que supone para el paciente un riesgo añadido de alosensibilización. El control estricto del tratamiento antiagregante y anticoagulante en el momento de la implantación del DAV es fundamental para reducir el riesgo de hemorragia perioperatoria. La enfermedad arterial periférica o carotídea extensa aumenta el riesgo de episodios vasculares extracardíacos después del SCM y debe evaluarse correctamente mediante un estudio no invasivo en el preoperatorio.[132] En los pacientes que acuden con anatomía patológica aguda la nutrición no representa un problema acuciante, pero el deterioro nutricional de los casos de IC crónica puede ser muy importante y un IMC bajo es un factor de riesgo de malos resultados.[137] Una nutrición deficiente afecta a la función de los linfocitos T y es otro factor de riesgo de infección y de mala cicatrización de la herida en el postoperatorio. En los pacientes que tienen riesgo nutricional se pueden usar suplementos alimenticios, pero ello no debe retrasar la implantación cuando está indicado el SCM. En los pacientes obesos cuidadosamente seleccionados se puede utilizar el soporte mecánico con una seguridad razonable, pero con un aumento del riesgo de complicaciones infecciosas.[138,139] Estos pacientes se mantienen con el soporte, con la esperanza de que puedan perder una cantidad de peso suficiente que les convierta en candidatos al trasplante cardíaco. Pero esta estrategia tiene éxito muy pocas veces.[139]

ASPECTOS QUIRÚRGICOS

Siempre que se valore un SCM debe participar el equipo de cirugía, no solo para evaluar la idoneidad del soporte sino también para realizar un seguimiento adecuado y descartar otros factores que pudieran afectar al resultado. El número de esternotomías previas afectará a la facilidad del abordaje quirúrgico, al tiempo de la intervención, al riesgo de hemorragia en el postoperatorio y, quizás incluso a la idoneidad global al SCM. Se deben determinar la presencia y el grado de insuficiencia aórtica, la presencia de válvulas mecánicas, el número y localización de los injertos de derivación previos, la presencia de trombos intraventriculares y las características de las anomalías congénitas y las correcciones quirúrgicas consecuentes; los resultados se comunicarán al equipo quirúrgico. Se buscarán los detalles de la reconstrucción ventricular quirúrgica pasada, ya que habitualmente afecta a la punta del VI, el lugar de canulación aferente de todos los DAVI a largo plazo, y puede representar problemas técnicos importantes. El tamaño corporal también es una variable importante que el cirujano tiene que valorar ante la implantación del DAVI.

OTRAS CONSIDERACIONES

Además de todas las consideraciones médicas y quirúrgicas comentadas, hay otras de carácter emocional, físico y social. El carácter agudo de la enfermedad de muchos pacientes impide la evaluación detallada de estos aspectos, pero lo ideal es abordarlos antes de la implantación en situaciones no urgentes. Las limitaciones físicas pueden afectar a la capacidad del paciente de cuidar el dispositivo; por ejemplo, la destreza manual que se necesita para cambiar las pilas y la capacidad de oír las alarmas son aspectos fundamentales de esa revisión. Se necesita una capacidad cognitiva adecuada para entender la importancia del dispositivo y sus componentes y también para solucionar problemas o reconocer cuándo se debe pedir ayuda. La estabilidad emocional para adaptarse al dispositivo, sus implicaciones, sus posibles limitaciones y los episodios adversos son otros factores importantes que pueden mejorar los resultados a largo plazo y la calidad de vida. Por último, los pacientes deben poder disponer de una red de apoyo social adecuada. Aunque el DAV implantado no necesita normalmente supervisión a lo largo de todo el día, se debe establecer la existencia de un soporte fiable para ayudar en caso de urgencia, para proporcionar soporte emocional a largo plazo y para ayudar con los cambios de vendaje de la línea de alimentación y con los cuidados del dispositivo.

TABLA 15-7 Tasas de episodios adversos con dispositivos de asistencia ventricular izquierda de flujo pulsátil frente a los de flujo continuo

EPISODIO ADVERSO	FLUJO PULSÁTIL (n = 59)	FLUJO CONTINUO (n = 133)	VALOR DE *P* DE LA INTERACCIÓN
Accidente cerebrovascular isquémico	0,1	0,06	0,38
Accidente cerebrovascular hemorrágico	0,12	0,07	0,33
Infección relacionada con el DAVI	0,9	0,48	0,01
Sepsis	1,11	0,39	<0,001
Hemorragia que requiere transfusión	2,45	1,66	0,06
Hemorragia que requiere cirugía	0,29	0,23	0,57
Insuficiencia cardíaca derecha tratada con inótropos	0,46	0,14	<0,001
Insuficiencia cardíaca derecha tratada con DAVD	0,07	0,02	0,12
Trombosis del DAVI	0	0,02	—
Sustitución de la bomba	0,51	0,06	<0,001

Todos los valores representan números de episodios por pacientes-año.
DAVD, dispositivo de asistencia ventricular derecha; *DAVI,* dispositivo de asistencia ventricular izquierda.
Modificado de Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361:2241-2251.

Episodios adversos

Las tasas de episodios adversos son más bajas en general con los dispositivos modernos de flujo continuo que con los de flujo pulsátil (tabla 15-7). Aunque el comentario sobre todos los posibles episodios adversos queda fuera del ámbito de este texto, algunos de los más frecuentes merecen un comentario. Los episodios adversos se presentan temprano, como consecuencia del procedimiento quirúrgico, o tarde, como consecuencia del propio dispositivo. La hemorragia es uno de los episodios adversos tempranos más frecuentes, como consecuencia de la esternotomía media necesaria para implantar la mayoría de los dispositivos. Los factores predictivos multivariantes de hemorragia perioperatoria incluyen la diálisis, perfiles INTERMACS más bajos, cirugía concomitante en el momento del SCM, IDAC previo y edad mayor. La hemorragia también se puede presentar en la fase crónica del SCM. Los dispositivos de flujo continuo necesitan anticoagulación con warfarina hasta un índice internacional normalizado (INR) entre 1,5 y 2,5, dependiendo del tipo de dispositivo. También se utilizan normalmente antiagregantes en la mayoría de los casos, si bien no hay un régimen posológico estándar aceptado. Además del riesgo de hemorragia asociado a la anticoagulación crónica, los dispositivos de flujo continuo también parecen tener un riesgo propio de hemorragia como consecuencia de una enfermedad de von Willebrand adquirida. La rotación del impulsor hace que se desplieguen los multímeros grandes de factor von Willebrand (vWF) y, finalmente, se provoca su degradación enzimática.[140] La hemorragia se debe habitualmente a una malformación arteriovenosa digestiva, que se forma más probablemente con los dispositivos de flujo continuo con pulsatilidad mínima o reducida. Las tasas de hemorragia digestiva con los dispositivos de flujo continuo varían del 9 al 22% en varias series, y un tercio de los casos se atribuyen a la hemorragia por malformaciones arteriovenosas.[141] La hemorragia supone por sí misma un riesgo adicional durante el soporte, pero la necesidad de transfusiones aumenta las posibilidades de sensibilización HLA y dificultará encontrar un donante de órganos idóneo.[142]

Los episodios adversos más frecuentes que se presentan durante el soporte mecánico a largo plazo son infección, en particular de la vía impulsora, tromboembolia y accidente cerebrovascular. Los dispositivos que se utilizan actualmente necesitan una vía impulsora percutánea, a través de la cual se proporciona la potencia a la bomba y desde la que se puede evaluar su rendimiento. Es necesario ser meticuloso para mantener la vía impulsora sin infección pero, a pesar de una educación intensiva sobre los cuidados adecuados, la tasa de infecciones de la vía impulsora es del 7 al 18% en poblaciones PT y hasta del 32% en poblaciones TD.[101,116,126] Una vez establecidas, puede ser difícil erradicar las infecciones. Se necesitan ciclos prolongados de antibióticos i.v. u orales junto al desbridamiento quirúrgico, un trasplante más urgente o incluso la sustitución de la bomba.[143] El riesgo de tromboembolia y accidente cerebrovascular se mantiene presente, a pesar de la anticoagulación terapéutica. La tasa de accidente cerebrovascular isquémico es del 4 al 7% con la utilización de bombas de flujo continuo, y las tasas de accidente cerebrovascular hemorrágico son parecidas.[101,116,126] La formación de un trombo *de novo* o la absorción de un trombo hacia la bomba son las causas más frecuentes de disfunción del dispositivo, pero su incidencia es menor del 5% en la mayoría de los estudios de PT. Por el contrario, el uso como TD se puede asociar a una incidencia mayor, por la duración más prolongada del soporte. El desarrollo de la insuficiencia aórtica es una complicación del soporte a largo plazo que se ha detectado recientemente con los dispositivos de flujo continuo.[144] En caso de una válvula aórtica de apertura limitada o nula es posible que sus valvas se hayan fusionado parcialmente o que no puedan coaptar correctamente, conduciendo a una insuficiencia aórtica. El control inadecuado de la presión arterial durante el SCM también puede ser un factor contribuyente, pero en este momento se desconocen su etiología precisa y los factores de riesgo relacionados. Si la insuficiencia aórtica es grave, se puede requerir la reparación o la sustitución de la válvula.

BIBLIOGRAFÍA

1. OPTN/SRTR Annual Report 2010. Available at http://www.srtr.org/annual_reports/2010/. Accessed September 2011.
2. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report—2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1089-1101.
3. Cimato TR, Jessup M. Recipient selection in cardiac transplantation: contraindications and risk factors for mortality. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:1161-1173.
4. Mancini D, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;82:778-786.
5. Pohwani AL, Murali S, Mathier MA, et al. Impact of beta-blocker therapy on functional capacity criteria for heart transplant listing. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:78-86.
6. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation* 2002;106:3079-3084.
7. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, et al. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest* 1996;110:325-332.
8. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-1443.
9. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95:2660-2667.
10. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424-1433.
11. Costard-Jackle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:48-54.
12. Kadner A, Chen RH, Adams DH. Heterotopic heart transplantation: experimental development and clinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:474-481.
13. Baran DA, Galin ID, Courtney MC, et al. Cardiac transplantation in the older recipient: Excellent long-term survival based on pretransplant screening. *Transplant Proc* 2003;35:2465-2467.
14. Blanche C, Blanche DA, Kearney B, et al. Heart transplantation in patients seventy years of age and older: a comparative analysis of outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:532-541.
15. Murali S, Tokarczyk T, Ristich J, et al. Short-term survival with combined heart-kidney or combined heart-liver transplantation with allografts from a single donor. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:168.
16. Blanche C, Kamlot A, Blanche DA, et al. Combined heart-kidney transplantation with single-donor allografts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:495-500.

17. Morgan JA, John R, Weinberg AD, et al. Heart transplantation in diabetic recipients: a decade review of 161 patients at Columbia Presbyterian. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1486-1492.
18. Costanzo, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:914-956.
19. Laks H, Marelli D, Fonarow GC, et al. UCLA Heart Tranplant Group. Use of two recipient lists for adults requiring heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:49-59.
20. Chen JM, Russo MJ, Hammond KM, et al. Alternate waiting list strategies for heart transplantation maximize donor organ utilization. *Ann Thorac Surg* 2005;80:224-228.
21. Martin J, Siegenthaler MP, Friesewinkel O, et al. Implantable left ventricular assist device for treatment of pulmonary hypertension in candidates for orthotopic heart transplantation: a preliminary study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:971-977.
22. Pisani BA, Mullen GM, Malinowska K, et al. Plasmapheresis with intravenous immunoglobulin G is effective in patients with elevated panel reactive antibody prior to cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:701-706.
23. John R, Lietz K, Burke E, et al. Intravenous immunoglobulin reduces anti-HLA alloreactivity and shortens waiting time to cardiac transplantation in highly sensitized left ventricular assist device recipients. *Circulation* 1999;100(19 Suppl):II229-II235.
24. Beniaminovitz A, Savoia MT, Oz M, et al. Improved atrial function in bicaval versus standard orthotopic techniques in cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1997;80:1631-1635.
25. Brandt M, Harringer W, Hirt SW, et al. Influence of bicaval anastomoses on late occurrence of atrial arrhythmia after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997;64:70-72.
26. Morgan JA, Edwards NM. Orthotopic cardiac transplantation: comparison of outcome using biatrial, bicaval, and total techniques. *J Card Surg* 2005;20:102-106.
27. Faggian G, Forni A, Mazzucco A. Donor organ preservation in high-risk cardiac transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:617-619.
28. Morgan JA, John R, Weinberg AD, et al. Prolonged donor ischemic time does not adversely affect long-term survival in adult patients undergoing cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1624-1633.
29. Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler RE. The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:923-931.
30. Ardehali A, Hughes K, Sadeghi A, et al. Inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after heart transplantation. *Transplantation* 2001;72:638-641.
31. Kavarana MN, Sinha P, Naka Y, et al. Mechanical support for the failing cardiac allograft: A single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:542-547.
32. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351: 2715-2729.
33. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1710-1720.
34. Pham MX, Teuteberg JT, Kfoury AG, et al. Gene-expression profiling for rejection surveillance after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2010;362:1890-1900.
35. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *New Engl J Med* 2007;357:2601-2614.
36. Brann WM, Bennett LE, Keck BM, et al. Morbidity, functional status, and immunosuppressive therapy after heart transplantation: an analysis of the Joint International Society for Heart and Lung Transplantation/United Network for Organ Sharing Thoracic Registry. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:374-382.
37. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;333:621-627.
38. Teuteberg JJ, Shullo M. Aggressive steroid weaning after cardiac transplantation is possible without the additional risk of significant rejection. *Clin Transplant* 2008;22:730-737.
39. Baran DA, Zucker MJ, Arroyo LH, et al. Randomized trial of tacrolimus monotherapy: Tacrolimus In Combination, Tacrolimus Alone Compared (the TICTAC Trial). *J Heart Lung Transplant* 2007;26:992-997.
40. Teuteberg JJ, Shullo MA, Zomak R, et al. Aggressive steroid weaning after cardiac transplantation is possible without the additional risk of significant rejection. *Clin Transplant* 2008;22:730-737.
41. Teuteberg JJ, Shullo MA, Zomak R, et al. Alemtuzumab induction prior to cardiac transplantation with lower intensity maintenance immunosuppression: one-year outcomes. *Am J Transplantation* 2010;10:382-388.
42. Schonder K, Shullo MA, Okusanya O. Tacrolimus and lopinavir/ritonavir interaction in liver transplantation. *Ann Pharmacother* 2003;37:1793-1796.
43. Rubin RH. Prevention and treatment of cytomegalovirus disease in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:731-735.
44. Keay S. Cardiac transplantation: Pre-transplant infectious diseases evaluation and post-transplant prophylaxis. *Curr Infect Dis Rep* 2002;4:285-292.
45. Haddad F, Deuse T, Pham M, et al. Changing trends in infectious disease in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:306-315.
46. Eisen HJ. Hypertension in heart transplant recipients: more than just cyclosporine. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:433-434.
47. Brozena SC, Johnson MR, Ventura H, et al. Effectiveness and safety of diltiazem or lisinopril in treatment of hypertension after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1707-1712.
48. Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL, et al. A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart-transplant recipients. *N Engl J Med* 1993;328:164-170.
49. Lang CC, Beniaminovitz A, Edwards N, et al. Morbidity and mortality in diabetic patients following cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:244-249.
50. Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, et al. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 2002;73:775-778.
51. Teuteberg JJ, Shullo MA. Alemtuzumab induction prior to cardiac transplantation with lower intensity maintenance immunosuppression: one-year outcomes. *Am J Transplant* 2010;10: 382-388.
52. Marchetti P. New-onset diabetes after transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:S194-S201.
53. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation* 2003;75:SS3-SS24.
54. Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, et al. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:336-345.
55. Fatemeh A, Jackson CH, Parameshwar J, et al. Risk factors for the development and progression of dyslipidemia after heart transplantation. *Transplantation* 2003;73:1258-1264.
56. Pflugfelder PW, Huff M, Oskalns R, et al. Cholesterol-lowering therapy after heart transplantation: a 12-month randomized trial. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:613-622.
57. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin initiated early after heart transplantation. *Circulation* 2003;107:93-97.
58. Keogh A, Macdonald P, Kaan A, et al. Efficacy and safety of pravastatin vs. simvastatin after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:529-537.
59. Bonet LA, Martinez-Dolz L, Vives MA, et al. Lipid-lowering effect of atorvastatin in heart transplantation. *Transplantation Proc* 2002;34:179-181.
60. Jimenez J, Kapadia SR, Yamani MH, et al. Cellular rejection and rate of progression of transplant vasculopathy: a 3-year serial intravascular ultrasound study. *J Heart Lung Transplant* 2001;20: 393-398.
61. Valantine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:S187-S193.
62. Subramanian AK, Quinn TC, Kickler TS, et al. Correlation of *Chlamydia pneumoniae* infection and severity of accelerated graft arteriosclerosis after cardiac transplantation. *Transplantation* 2002;73:761-764.
63. Schwaiblmair M, von Scheidt W, Uberfuhr P, et al. Lung function and cardiopulmonary exercise performance after heart transplantation: influence of cardiac allograft vasculopathy. *Chest* 1999;116:332-339.
64. Aranda JM, Pauly DF, Kerensky RA, et al. Percutaneous coronary intervention versus medical therapy for coronary allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:860-866.
65. Schnetzler B, Drobinski G, Dorent R, et al. The role of percutaneous transluminal coronary angioplasty in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:557-565.
66. Lee MS, Tarantini G, Xhaxho J, et al. Sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents for the treatment of cardiac allograft vasculopathy. *J Am Coll Cardiol Int* 2010;3:378-382.
67. Weis M, Pehlivanli S, Meiser BM, et al. Simvastatin treatment is associated with improvement in coronary endothelial function and decreased cytokine activation in patients after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:814-818.
68. Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Laks H, et al. Ten-year follow-up of a randomized trial of pravastatin in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1736-1740.
69. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;349:847-858.
70. Mancini D, Pinney S, Burkhoff D, et al. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circulation* 2003;108:48-53.
71. Doshi AA, Rogers J, Kern MJ, et al. Effectiveness of percutaneous coronary intervention in cardiac allograft vasculopathy. *Am J Cardiol* 2004;93:90-92.
72. Ono M, Michler RE. Beating heart coronary artery bypass surgery after orthotopic heart transplantation. *J Card Surg* 2003;18:545-549.
73. Aleksic I, Piotrowski JA, Kamler M, et al. Minimally invasive direct coronary artery bypass in a cardiac transplant recipient with allograft vasculpathy. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1433-1434.
74. Radovancevic B, McGiffin DC, Kobashigawa JA, et al. Reptransplantation in 7,290 primary transplant patients: a 10-year multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:862-868.
75. Topkara VK, Dang NC, John R, et al. A decade experience of cardiac retransplantation in adult recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1745-1750.
76. Sehgal V, Radhakrishnan J, Appel GB, et al. Progressive renal insufficiency following cardiac transplantation: cyclosporine, lipids and hypertension. *Am J Kidney Dis* 1995;26:193-201.
77. Vossler MR, Ni H, Toy W, et al. Pre-operative renal function predicts development of chronic renal insufficiency after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002;21: 874-881.
78. Groetzner J, Meiser B, Landwehr P, et al. Mycophenolate mofetil and sirolimus as calcineurin inhibitor–free immunosuppression for late cardiac-transplant recipients with chronic renal failure. *Transplantation* 2004;77:568-574.
79. Engelen MA, Almer S, et al. Prospective study of everolimus with calcineurin inhibitor-free immunosuppression in maintenance heart transplant patients: results at 2 years. *Transplantation* 2011;91:1159-1165.
80. Frimat L, Villemot JP, Cormier L, et al. Treatment of end-stage renal failure after heart transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2905-2908.
81. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. *Drugs* 2007;67(8):1167-1198.
82. Domhan S, Zeier M, Abdollahi A. Immunosuppressive therapy and posttransplant malignancy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1097-1103.
83. Kiberd BA, Rose C, Gill JS. Cancer mortality in kidney transplantation. *Am J Transplantation* 2009;9:1868-1875.
84. Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer* 2009;125:1747-1754.
85. Jemec GBE, Holm EA. Nonmelanoma skin cancer in organ transplant patients. *Transplantation* 2003;75:253-257.
86. Fortina AB, Caforio AL, Piaserico S, et al. Skin cancer in heart transplant recipients: frequency and risk factor analysis. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:249-255.
87. Gao SZ, Chaparro SV, Perlroth M, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disease in heart and heart-lung transplant recipients: 30-year experience at Stanford University. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:505-514.
88. Demers P, Moffatt S, Oyer PE, et al. Long-term results of heart transplantation in patients older than 60 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:224-231.
89. DiNardo CD, Tsai DE. Treatment advances in posttransplant lymphoproliferative disease. *Curr Opin Hematol* 2010;17:368-374.
90. Chen K, Craig JC, Shumack S. Oral retinoids for the prevention of skin cancers in solid organ transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2005;152:518-523.
91. Dandel M, Weng Y, Siniawski H, et al. Prediction of cardiac stability after weaning from left ventricular assist devices in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:S94-S105.
92. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, et al. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med* 2006;355:1873-1884.
93. Latif N, Yacoub MH, George R, Barton PJ, Birks EJ. Changes in sarcomeric and non-sarcomeric cytoskeletal proteins and focal adhesion molecules during clinical myocardial recovery after left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:230-235.
94. Rodrigue-Way A, Burkhoff D, Geesaman BJ, et al. Sarcomeric genes involved in reverse remodeling of the heart during left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:73-80.
95. Bruggink AH, van Oosterhout MF, de Jonge N, et al. Reverse remodeling of the myocardial extracellular matrix after prolonged left ventricular assist device support follows a biphasic pattern. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1091-1098.

96. Ogletree-Hughes ML, Stull LB, Sweet WE, et al. Mechanical unloading restores beta-adrenergic responsiveness and reverses receptor downregulation in the failing human heart. *Circulation* 2001;104:881-886.
97. Bruckner BA, Stetson SJ, Perez-Verdia A, et al. Regression of fibrosis and hypertrophy in failing myocardium following mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:457-464.
98. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1750-1757.
99. Allen JG, Weiss ES, Schaffer JM, et al. Quality of life and functional status in patients surviving 12 months after left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:278-285.
100. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-1443.
101. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361:2241-2251.
102. Stevenson LW, Rose EA. Left ventricular assist devices: bridges to transplantation, recovery, and destination for whom? *Circulation* 2003;108:3059-3063.
103. Morris RJ. Total artificial heart: concepts and clinical use. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2008;20:247-254.
104. Fukamachi K, McCarthy PM, Smedira NG, et al. Preoperative risk factors for right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2181-2184.
105. Bhama JK, Kormos RL, Toyoda Y, et al. Clinical experience using the Levitronix CentriMag system for temporary right ventricular mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:971-976.
106. Ochiai Y, McCarthy PM, Smedira NG, et al. Predictors of severe right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion: analysis of 245 patients. *Circulation* 2002;106:I198-I202.
107. Kavarana MN, Pessin-Minsley MS, Urtecho J, et al. Right ventricular dysfunction and organ failure in left ventricular assist device recipients: a continuing problem. *Ann Thorac Surg* 2002;73:745-750.
108. Tsukui H, Teuteberg JJ, Murali S, et al. Biventricular assist device utilization for patients with morbid congestive heart failure: a justifiable strategy. *Circulation* 2005;112:165-172.
109. Fitzpatrick JR 3rd, Frederick JR, Hiesinger W, et al. Early planned institution of biventricular mechanical circulatory support results in improved outcomes compared with delayed conversion of a left ventricular assist device to a biventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:971-977.
110. Zahr F, Ootaki Y, Starling RC, et al. Preoperative risk factors for mortality after biventricular assist device implantation. *J Card Fail* 2008;14:844-849.
111. Okuda M. A multidisciplinary overview of cardiogenic shock. *Shock* 2006;25:557-570.
112. Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, et al. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:1065-1072.
113. Rogers JG, Butler J, Lansman SL, et al. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTrEPID Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:741-747.
114. Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report—2008. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:943-956.
115. Wilson SR, Mudge GH, Stewart GC, Givertz MM. Evaluating for ventricular assist device: selecting the appropriate candidate. *Circulation* 2009;119:2225-2232.
116. Strueber M, O'Driscoll G, Jansz P, et al. Multicenter evaluation of an intrapericardial left ventricular assist system. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1375-1382.
117. Starling RA, Naka Y, Boyle AJ, et al. Results of the post-US Food and Drug Administration-approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to transplantation: A prospective study using INTERMACS. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1890-1898.
118. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Farrar DJ, Miller LW. Can the Seattle heart failure model be used to risk-stratify heart failure patients for potential left ventricular assist device therapy? *J Heart Lung Transplant* 2009;28:231-236.
119. Deng MC, Loebe M, El-Banayosy A, et al. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: effect of patient selection on outcome. *Circulation* 2001;103:231-237.
120. Oz MC, Goldstein DJ, Pepino P, et al. Screening scale predicts patients successfully receiving long-term implantable left ventricular assist devices. *Circulation* 1995;92:II169-I173.
121. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, et al. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation* 2007;116:497-505.
122. Teuteberg JJ, Ewald G, Adamson R, et al. Application of the destination therapy risk score to HeartMateII clinical trial data. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:S31.
123. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424-1433.
124. Ketchum ES, Moorman AJ, Fishbein DP, et al. Predictive value of the Seattle Heart Failure Model in patients undergoing left ventricular assist device placement. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1021-1025.
125. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:535-541.
126. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, et al. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:312-321.
127. Boyle AJ, Teuteberg JJ, Ascheim DD, et al. LVADs for less acutely ill patients: Do current data justify the strategy? *ASAIO* 2008;54:A22.
128. Mandarino WA, Winowich S, Gorcsan J 3rd, et al. Right ventricular performance and left ventricular assist device filling. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1044-1049.
129. Matthews JC, Koelling TM, Pagani FD, Aaronson KD. The right ventricular failure risk score a pre-operative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2163-7212.
130. Wilson SR, Mudge GH Jr, Stewart GC, Givertz MM. Evaluation for a ventricular assist device: selecting the appropriate candidate. *Circulation* 2009;119:2225-2232.
131. Kormos RL, Teuteberg JJ, Pagani FD, et al. Right ventricular function in patients with the HeartMateII continuous-flow left ventricular assist device: Incidence, risk factors, and effect on outcomes. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2010;139:1316-1324.
132. Holman WL, Kormos RL, Naftel DC, et al. Predictors of death and transplant in patients with a mechanical circulatory support device: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:44-50.
133. Schulman AR, Martens TP, Russo MJ, et al. Effect of left ventricular assist device infection on post-transplant outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:237-242.
134. Sandner SE, Zimpfer D, Zrunek P, et al. Renal function and outcome after continuous flow left ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1072-1078.
135. Butler J, Geisberg C, Howser R, et al. Relationship between renal function and left ventricular assist device use. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1745-1751.
136. Topkara VK, Dang NC, Barili F, et al. Predictors and outcomes of continuous veno-venous hemodialysis use after implantation of a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:404-408.
137. Mano A, Fujita K, Uenomachi K, et al. Body mass index is a useful predictor of prognosis after left ventricular assist system implantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:428-433.
138. Butler J, Howser R, Portner PM. Pierson RN III. Body mass index and outcomes after left ventricular assist device placement. *Ann Thorac Surg* 2005;79:66-73.
139. Zahr F, Genovese E, Mathier M, et al. Obese patients and mechanical circulatory support: weight loss, adverse events, and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1420-1427.
140. Klovaite J, Gustafsson F, Mortensen SA, et al. Severely impaired vonWillebrand factor–dependent platelet aggregation in patients with a continuous flow left ventricular assist device (HeartMateII). *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2162-2167.
141. Demirozu ZT, Radovancevic R, Hochman LF, et al. Ateriovenous malformations and gastrointestinal bleeding in patients with the HeartMateII left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:849-853.
142. Mehra MR, Uber PA, Uber WE, Scott RL, Park MH. Allosensitization in heart transplantation: implications and management strategies. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:153-158.
143. Holman WL, Park SJ, Long JW, et al. Infection in permanent circulatory support: experience from the REMATCH trial. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1359-1365.
144. Pak SW, Uriel N, Takayama H, et al. Prevalence of de novo aortic insufficiency during long-term support with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1172-1176.

CAPÍTULO 16 Tratamiento regenerador de la insuficiencia cardíaca

Annarosa Leri, Jan Kajstura y Piero Anversa

En este capítulo se comentan aquellas observaciones fundamentales que han modificado profundamente nuestra perspectiva del corazón humano adulto, al permitir la utilización experimental de células madre o progenitoras como una forma posible de tratamiento del corazón insuficiente. Durante casi un siglo, la idea general era que el corazón es un órgano posmitótico diferenciado terminalmente en el que el número de miocardiocitos se establece al nacimiento y persiste durante toda la vida del órgano y del cuerpo en general.[1] Desde el nacimiento a la edad adulta y la senectud se suponía que la masa del miocardio dependía del incremento paralelo del volumen de los miocardiocitos. La variación del tamaño de las células se consideraba equivalente a las variaciones del peso ventricular y el aumento de tamaño de los miocitos se consideraba el mecanismo exclusivo por el cual el corazón aumentaba su compartimento muscular. También se pensaba que, en ausencia de enfermedad arterial coronaria y de otras afecciones patológicas, el número de los miocardiocitos se mantenía constante a lo largo de la vida.[1,2] La hipertrofia cardíaca y su regresión estaban condicionadas, respectivamente, por el aumento de tamaño y la atrofia de las células y se suponía que el corazón humano, que pesa de 250 a 300 g, contiene el mismo número de miocitos que el corazón con una hipertrofia intensa, que pesa 1.000 g o más. Los miocitos pueden cuadruplicar su volumen y modulan su edad y su comportamiento mecánico modificando el ciclo vital de sus proteínas citoplásmicas y orgánulos mitocondriales y pueden vivir y funcionar hasta 90 años o más, coincidiendo con la duración de la vida del sujeto. Esta idea de la *biología cardíaca* ha definido la investigación básica y clínica en el último siglo.

En varios estudios en humanos aparecidos a finales de los años noventa y comienzos de 2000 se demostró que la hipertrofia cardíaca se caracteriza por la pérdida crónica de los miocitos mediada por apoptosis y necrosis celulares, junto al aumento de volumen y del número de las células parenquimatosas. La formación, hipertrofia y muerte de los miocitos se produce en caso de hipertensión sistémica o estenosis aórtica y después de un infarto agudo de miocardio (IAM) o crónico o una miocardiopatía dilatada idiopática.[3,4] Se han obtenido observaciones parecidas experimentalmente que refuerzan la idea de que el miocito crece en sus dos aspectos, *hipertrofia* y *proliferación,* y muere en sus dos formas, *apoptosis* y *necrosis* (fig. 16-1, *A*), determinantes ambos importantes de la masa y de la función del corazón. La plasticidad del miocardio no puede estar restringida a la hipertrofia celular, sino que debe incluir también la muerte y regeneración del miocito. Estas tres variables interrelacionadas determinan el equilibrio entre las sobrecargas patológicas y la capacidad de adaptación del corazón humano, estructural y funcionalmente. En conjunto, todos esos resultados han compuesto una interpretación más válida desde el punto de vista biológico de la reserva de crecimiento del corazón y de su población de miocitos. De hecho, se han detectado en los miocardiocitos signos de activación de los componentes de la maquinaria del ciclo celular, *cariocinesis* y *citocinesis,* lo que ha obligado a reinterpretar los mecanismos de crecimiento del corazón adulto. En todas las edades el corazón contiene una reserva de miocitos que se replican y expresan las proteínas CDC6, Ki67, MCM5, fosfo-H3 o aurora B cinasa del ciclo celular (fig. 16-1, *B*), aunque se desconoce si los miocitos en división son células que amplifican el ciclo celular generadas por el compromiso de las células madre endógenas o exógenas, o si constituyen una reserva de células que mantienen la capacidad de reentrar en el ciclo celular y dividirse. Asimismo, se ha planteado la posibilidad de que los miocitos posean un cierto grado de plasticidad del desarrollo y puedan desdiferenciarse, adquiriendo un estado proliferativo y multiplicándose y formando células funcionalmente competentes.[5] Estos resultados ponen en duda la diferenciación de las células madre como la fuente predominante de miocitos e indican la existencia de mecanismos alternativos para la renovación de los miocitos en el corazón del adulto. Sin embargo, en esos estudios no se llegó a aportar datos a favor de la formación de los miocardiocitos de forma independiente del compromiso de las células madre.[6] Por lo dicho, en estos momentos el tratamiento con células madre es la opción más prometedora para la posible reconstitución del miocardio dañado.

Células progenitoras circulantes y regeneración del miocardio

La demostración de la presencia de las células madre o progenitoras en el miocardio llevó a pensar si esas células primitivas residen en el corazón o si derivan de órganos a distancia, como la médula ósea. El primer dato que apoya la idea de que el corazón es un órgano regulado por células madre se debió a la identificación de células masculinas en corazones femeninos trasplantados a receptores varones.[7] En esos casos de trasplantes cardíacos de sexo no concordante se demostró que el corazón femenino tenía una cantidad importante de miocitos y vasos coronarios positivos al cromosoma Y. Aunque existen discrepancias entre los grupos en cuanto a la magnitud de ese quimerismo, estos resultados demostraban que las células masculinas colonizan el corazón femenino y se diferencian en estructuras cardiovasculares (fig. 16-1, *C*). También se ha comparado el grado de quimerismo de los miocardiocitos y los vasos coronarios en aloinjertos cardíacos y en corazones de pacientes que recibieron trasplantes alógenos de médula ósea.[8] En este último caso, solo se detectaron del 2 al 5% de los miocitos quiméricos, pero en el corazón trasplantado se observaron del 14 al 16% de los miocitos quiméricos y células endoteliales. Las células del huésped pueden migrar desde los muñones auriculares residuales al corazón del donante, o pueden llegar al miocardio a través de la circulación.

En presencia de una lesión tisular, la médula ósea puede detectar las señales a distancia que favorecen la translocación de las células medulares óseas (CMO) hacia el lugar del daño, favoreciendo la reparación del órgano. La relevancia fisiológica de las células madre o progenitoras en la hematopoyesis es de sobra conocida. La migración representa un paso fundamental para determinar el destino de la célula madre hematopoyética (CMH) al reubicar la CMH hija en diversos nichos medulares. Un fenómeno parecido podría estar implicado en la contribución de las CMH y CMO circulantes en la regeneración de los órganos no hematopoyéticos dañados (fig. 16-2).

La migración, el alojamiento y la proliferación de las células progenitoras endoteliales (CPE) en regiones isquémicas del corazón y de una pata trasera en animales dieron lugar a la formación de estructuras vasculares *de novo.*[9,10] Además, las CPE circulantes participan, junto a los progenitores vasculares residentes, en la reendotelización de la pared dañada del vaso.[11] Las CPE forman un subgrupo de células mononucleadas de la médula ósea que dan lugar a células endoteliales

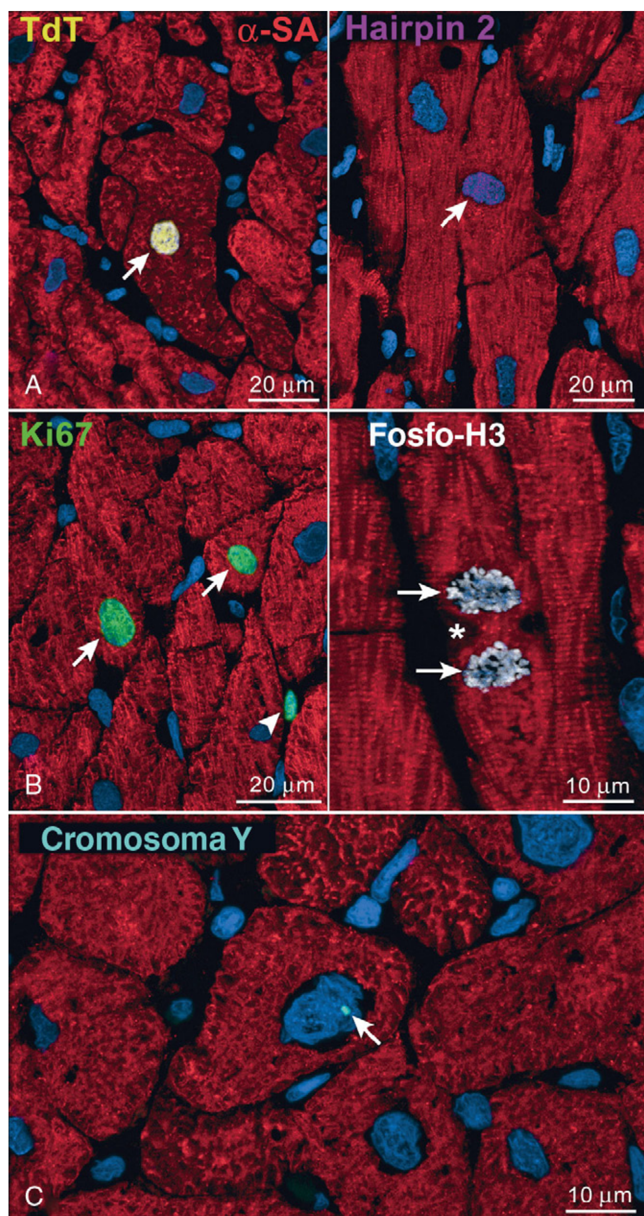


FIGURA 16-1 Muerte y regeneración del miocito. **A.** Marcado con TdT *(izquierda, flecha)* y hairpin 2 *(derecha, flecha)* de los núcleos de miocitos humanos que sufren apoptosis y necrosis, respectivamente. **B.** Los núcleos de miocitos que se replican *(izquierda)* y dividen *(derecha)* son positivos para las proteínas Ki67 *(flechas)* y fosfo-H3 *(flechas)* del ciclo celular, respectivamente; el *asterisco* indica el lugar de citocinesis de los miocitos. El citoplasma del miocito se representa por la tinción de la α-actina de los sarcómeros (α-SA, *rojo*). **C.** Se identifica un miocardiocito masculino recién formado en el corazón trasplantado de una mujer donante gracias a la localización del cromosoma Y *(punto azul claro; flecha)*.

plenamente competentes y provocan la neovascularización del parénquima isquémico. Las células mononucleadas de médula ósea, que expresan el antígeno CD34, comparten algunas de las propiedades de las CPE pero las células positivas a CD34 son más eficaces conservando la integridad y la función del miocardio después de un infarto que las células mononucleadas circulantes.[12]

Se ha descrito el aumento del número de células CPE y positivas a CD34 circulantes durante las fases tempranas del infarto de miocardio (IM), si bien han perdido en parte su integridad funcional.[11] En los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 se detecta una reserva reducida de CPE, con un descenso proporcional a la gravedad de la vasculopatía diabética. El deterioro funcional de las CPE está condicionado por la alteración de la regulación de la óxido nítrico sintasa, por la mejoría de la producción de especies reactivas de oxígeno y por la activación de proteínas cinasas proinflamatorias. Las CPE disfuncionantes también se asocian a otros factores de riesgo cardiovasculares, incluidos la hipercolesterolemia, la hipertensión y el hábito de fumar. Además, la edad cronológica de las personas sanas y de los pacientes con enfermedad arterial coronaria se asocia al descenso del número y función de las CPE circulantes.[11] El envejecimiento se acompaña por el acortamiento de telómeros en los leucocitos y otras células derivadas de la médula ósea, y la enfermedad arterial coronaria y la insuficiencia cardíaca potencian aún más el desgaste de los telómeros. El acortamiento de los telómeros en CPE procedentes de pacientes redujo su respuesta migratoria al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y al factor 1 derivado del estroma (SDF-1), lo que indica que la erosión del telómero asociada a la edad contribuye a deteriorar la función de las CPE. Colectivamente, esas observaciones indican que los factores de riesgo cardiovasculares afectan profundamente al beneficio terapéutico de las CPE.[13]

Transdiferenciación de células madre hematopoyéticas

En la última década se han hecho algunos descubrimientos importantes relacionados con la biología de las CMH del adulto, que se pueden diferenciar en líneas celulares diferentes de las del órgano en el que residen y en células derivadas de una capa germinal diferente.[14] Esas propiedades se consideraron restringidas a células madre embrionarias, y debido a sus implicaciones biológicas y clínicas tan llamativas pusieron en marcha un enérgico debate entre la comunidad científica. La controversia alcanzó niveles insospechados de intensidad cuando se demostró que las CMH podían migrar hacia los lugares de la lesión, reparando el daño de varios órganos y del corazón en particular. El corazón siempre se ha visto como un órgano que no permitía la regeneración de los tejidos exógenos o endógenos. Algunos estudios que presentaban resultados positivos[14] se confrontaron con los negativos,[15] y se puso en duda la plasticidad de las células madre y el nuevo paradigma naciente de la homeostasis y reparación de los órganos y el cuerpo. No obstante, se han aplicado algunas herramientas moleculares y genéticas para obtener datos inequívocos de transdiferenciación de las CMH. Estas células adquieren los linajes de los miocardiocitos y las células vasculares, favoreciendo la recuperación estructural y funcional del corazón dañado.[16]

Las CMH expresan la tirosina cinasa del receptor c-kit y cuando se inyectan en la zona del borde de un IM o se movilizan sistémicamente hacia la circulación mediante citocinas provocan experimentalmente la reparación del tejido necrótico y la formación de miocardio funcionalmente competente.[16,17] Estas observaciones se confirmaron en varios laboratorios[18-21] y favorecen la diferenciación de las células procedentes de la médula ósea en los fenotipos miógeno y vascular como mecanismo de reparación del corazón (fig. 16-3, *A*). Las células cardíacas formadas en corazones de mujeres con infartos comportan la marca fluorescente y el cromosoma Y de las CMH masculinas positivas a proteína verde fluorescente (EGFP) (fig. 16-3, *B*).

Además, la transdiferenciación de CMO se demostró mediante la liberación en el corazón infartado de las CMH positivas a c-kit portadoras de un gen marcador bajo el control de un promotor específico de miocitos (fig. 16-3, *C*). Estos resultados, y la escasez de fármacos nuevos eficaces en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, han movido a los cardiólogos a poner en marcha con rapidez la aplicación de células derivadas de la médula ósea para el tratamiento del corazón humano infartado.[22,23] No obstante, normalmente se ha usado una población mixta de CMO, y no una mezcla de células madre muy purificadas, para restaurar el miocardio lesionado. En consecuencia, en los estudios clínicos no se han usado CMH positivas a c-kit.

Si las CMH positivas a c-kit logran obtener las propiedades de las células madre cardíacas (CMC) cuando se alojan en el miocardio y dan lugar a miocardiocitos y vasos coronarios, se tiene que aceptar el concepto de transdiferenciación. Y es muy importante entender si las CMC y las CMH son categorías diferenciadas de células madre. Hipotéticamente, las células madre que residen en el corazón deberían ser más efectivas elaborando miocardio nuevo que las células madre o progenitoras procedentes de otros órganos, incluida la médula ósea. Las CMC están programadas para generar estructuras cardíacas y, tras su activación, pueden formar con rapidez células parenquimatosas y vasos coronarios, pudiendo rescatar a un corazón insuficiente. Por el contrario, las CMH tienen que adquirir un fenotipo diferente, que hace necesarias la remodelación de la cromatina y la reprogramación de los genes antes de que se transdiferencien y creen un miocardio

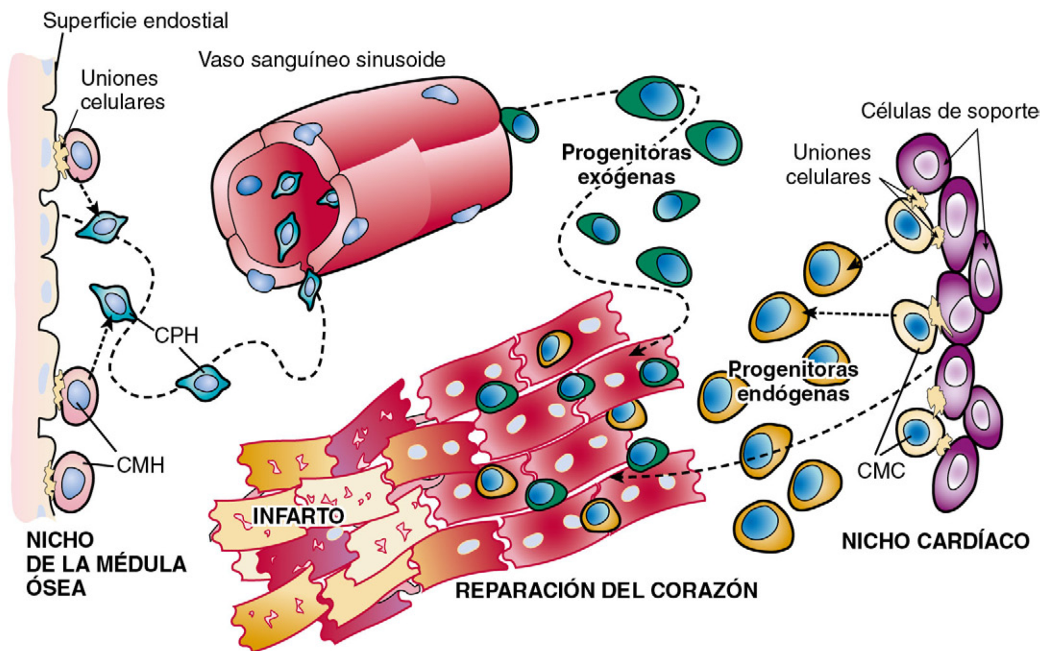


FIGURA 16-2 Reparación del miocardio mediante células progenitoras exógenas y endógenas. Las células madre hematopoyéticas *(CMH)* y las células progenitoras hematopoyéticas *(CPH)* pueden llegar al miocardio dañado a través de la circulación. Además, las células madre cardíacas *(CMC)*, almacenadas en nichos, y las células progenitoras comprometidas pueden translocarse hacia la zona dañada para favorecer la regeneración de los miocitos.

funcionalmente competente. Hasta la fecha, las CMH parecen ser las células madre más versátiles para cruzar las fronteras entre los linajes, y las más propensas a romper la ley de fidelidad de los tejidos.

Además de las CMH, la médula ósea contiene una población de células estromales mesenquimatosas (CEM), cuyo elevado nivel de plasticidad deja margen para su flexibilidad fenotípica y su capacidad de cambiar de un tipo de célula a otro.[24] Como las CEM son multipotentes y pueden crecer con facilidad en cultivos, su potencial para la regeneración tisular ha despertado un gran interés. Las CEM parecen poseer una capacidad para reparar el corazón que va más allá de su capacidad de diferenciarse a miocardiocitos.[25] Se ha demostrado que la inyección de CEM derivadas de la médula ósea en un modelo de IM extenso en animales ha favorecido la reparación del IM al activar las CMC positivas a c-kit residentes y al mejorar la proliferación de los miocitos que amplifican el tránsito del huésped.[25] La interacción entre las CMC del receptor y las CEM liberadas puede reflejar la comunicación entre las células, que está actuando dentro de los nichos de células madre.

Células de médula ósea y estudios clínicos

Poco después de publicarse que las CMH inducen la regeneración del miocardio después del infarto,[17] en estudios clínicos piloto se demostró que la infusión intracoronaria de CMO es viable y que puede mejorar la recuperación funcional en pacientes con IAM.[26] El estudio Transplant of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI) fue el primer estudio aleatorizado en investigar el resultado de este procedimiento en 59 pacientes con AMI reperfundido con éxito.[27] A los 5 años, los resultados de ese estudio demostraron la seguridad a largo plazo de la administración intracoronaria de CMO y apuntaban a que esta forma de tratamiento celular tiene un efecto beneficioso en la función ventricular izquierda (VI).[28] El análisis mediante resonancia magnética (RM) de 31 pacientes confirmó un incremento significativo del 11% de la fracción de eyección del VI (FEVI) y la reducción del tamaño funcional del infarto. El volumen telesistólico del VI (VTSVI) se mantuvo estable, pero el volumen telediastólico de esa cavidad (VTDVI) aumentó.[13]

A continuación, se diseñó el primer estudio doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado y multicéntrico denominado Reinfusion of Enriched Progenitor Cells and Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction (REPAIR-AMI).[29] Después de lograr con éxito la reperfusión de un AMI, los pacientes se sometieron a un aspirado de médula ósea, que se obtuvo mediante gradiente con Ficoll una población heterogénea de células mononucleadas que contenían una pequeña fracción de células madre o progenitoras que fueron infundidas a través de las arterias coronarias en el segmento en que se implantó la endoprótesis. Con respecto a los controles se determinó un incremento de la FEVI de 2,8 puntos porcentuales a los 12 meses. Cuando la FEVI era menor que la mediana en el momento inicial el tratamiento celular se asoció a una mejoría de 6,6 puntos porcentuales de la FEVI, que se sumó a la anulación del aumento del VTSVI y a la atenuación del aumento de tamaño del VTDVI.[30] La incidencia de los criterios de valoración clínicos combinados de muerte, reinfarto y revascularización coronaria preespecificados fue significativamente menor en los pacientes que recibieron las CMO que en los controles tratados con placebo, y esos efectos positivos persistieron a los 2 años.[31]

Simultáneamente, se llevó a cabo un estudio parecido, Autologous Stem Cell Transplantation in Acute Myocardial Infarction (ASTAMI), en pacientes con IAM de la pared anterior.[32] A los 6 meses y 3 años de seguimiento, el incremento de 7,6 puntos porcentuales de la FEVI era parecido en los grupos control y tratado con células madre, y tampoco había diferencias en el volumen telediastólico, el tamaño del infarto y la función sistólica global del VI medidos en la ecocardiografía y la RM. Tres años después de la infusión de las células se observó una pequeña mejoría del tiempo de ejercicio en los pacientes tratados.[33] La diferencia entre los estudios REPAIR-AMI y ASTAMI se ha atribuido a los protocolos utilizados para aislar y conservar las CMO, ya que, en comparación con las CMO utilizadas en el estudio REPAIR-AMI, las utilizadas en el estudio ASTAMI tenían una menor capacidad migratoria *in vitro* y un menor potencial vasculógeno *in vivo*.[34]

Los procedimientos de aislamiento, los protocolos de clasificación y los medios de conservación tienen una gran influencia en la actividad biológica de las células progenitoras. La importancia de esas variables fue evidente cuando se encontró que las propiedades funcionales de las CMO eran paralelas al grado de mejora de la función contráctil de los pacientes incluidos en el REPAIR-AMI. El nivel de contaminación del producto final de CMO con eritrocitos se correlacionó con una recuperación menor de la FEVI,[35] de hecho, la presencia de eritrocitos se asoció a una viabilidad menor de las CMO con menor capacidad de formación de colonias y de invasión *in vitro*, además de una peor capacidad de formar capilares nuevos *in vivo*. Todos estos factores condicionaron la eficacia terapéutica de las CMO y redujeron el grado de mejoría de la FEVI.

Los resultados contradictorios de los estudios REPAIR-AMI y ASTAMI son solo un ejemplo de las muchas controversias que encontramos en este campo. La enorme disparidad entre los estudios se investigó mediante un metaanálisis en el que se incluyeron subgrupos de estudios en los que se identificaban uno o varios parámetros unificadores: vía de administración, tipo de enfermedad cardíaca, edad y sexo de los pacientes y presencia de enfermedades asociadas. La inyección intracoronaria de CMO en pacientes con AMI fue segura y eficaz, con un incremento medio

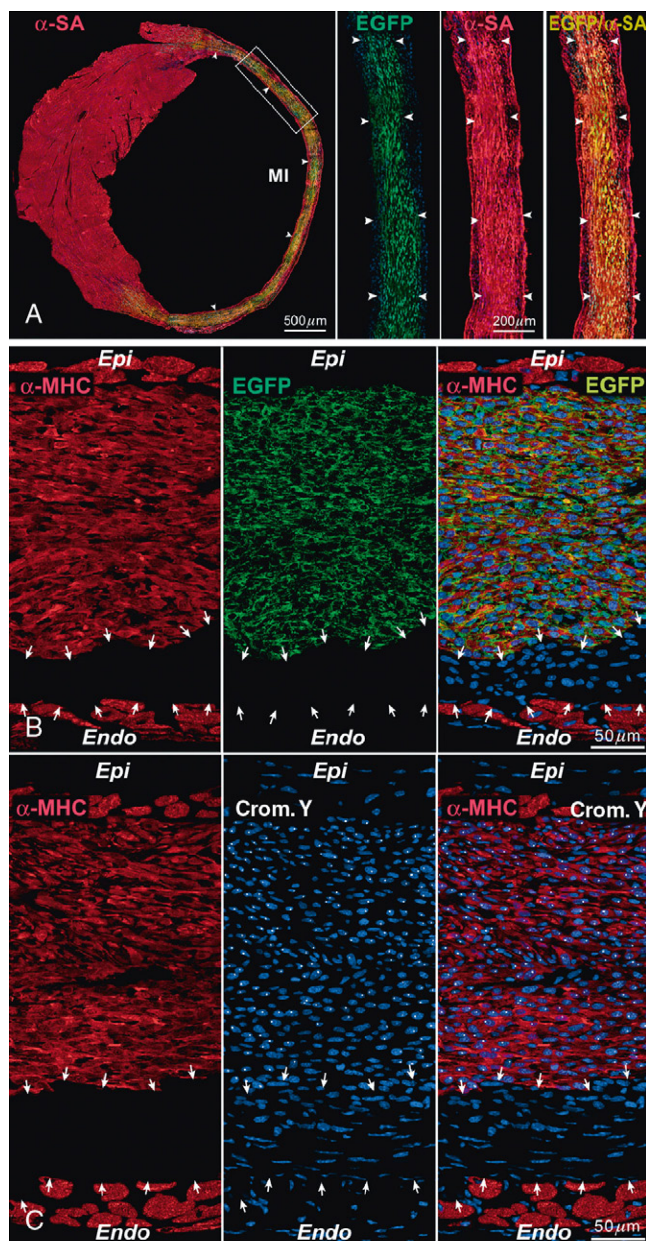


FIGURA 16-3 Transdiferenciación de las células madre hematopoyéticas (CMH). **A.** Se inyectaron CMH positivas a c-kit obtenidas de ratón, en las que la proteína verde fluorescente (EGFP) se encuentra bajo el control del promotor α-MHC, en la zona del borde de un infarto en un corazón. La zona incluida en la sección transversal grande se muestra con mayor aumento en las imágenes adyacentes. Los miocitos recién formados positivos a EGFP *(verde)* y a la proteína α de los sarcómeros *(rojo)* han reemplazado parcialmente el miocardio necrótico. *Epi,* epicardio; *Endo,* endocardio. **B.** Se inyectaron CMH positivas a c-kit obtenidas de un ratón, en las que la EGFP se encuentra bajo el control del promotor ubicuo β-actina, en la zona del borde del infarto en un corazón. Una gran parte del infarto transmural *(izquierda)* ha sido reemplazado por miocitos positivos para la cadena pesada de α-miosina (α-MHC, *rojo*); los miocitos nuevos son positivos para EGFP *(centro, verde)*. **C.** Se inyectaron CMH masculinas positivas a c-kit en la zona del borde de un infarto en un corazón. Una gran parte del infarto transmural *(izquierda)* ha sido reemplazado por los miocitos positivos a la cadena pesada de α-miosina (α-MHC, *rojo*); los miocitos nuevos son portadores del cromosoma Y *(centro, puntos blancos en los núcleos)*. En estos tres ejemplos, los miocitos regenerados proceden de la diferenciación de CMH.

de 3,79 puntos porcentuales de la fracción de eyección con respecto al valor inicial.[36] No obstante, la persistencia de los efectos beneficiosos de la inyección intracoronaria de CMO a lo largo del tiempo sigue siendo motivo de controversia. En el estudio Bone Marrow Transfer to Enhance ST-Elevation Infarct Regeneration (BOOST) se demostró que el tratamiento con CMO no mejoró la FEVI a los 5 años de seguimiento,[37] mientras que en el estudio Treatment of Hyponatremia Based on Lixivaptan in New York Heart Association (NYHA) Class III/IV Cardiac Patient Evaluation (BALANCE) se demostró un beneficio a largo plazo de la administración de células autólogas.[38] Los pacientes incluidos en el estudio BOOST tenían un IM con elevación del segmento ST (IMEST) y una función sistólica relativamente conservada. Una sola infusión intracoronaria de CMO produjo una mejoría significativa (6 puntos porcentuales) de la FEVI a los 6 meses, que disminuyó a 2,8 puntos porcentuales a los 18 meses.[37] Después de 5 años, los episodios cardíacos adversos mayores se presentaron con una frecuencia parecida en los pacientes tratados y no tratados. Con respecto al momento inicial, la FEVI disminuyó según la RM en 3,3 puntos porcentuales en los controles y en 2,5 puntos porcentuales en los pacientes tratados con CMO. Cuando se evaluó independientemente el subgrupo de pacientes con una transmuralidad del infarto mayor que la mediana, el beneficio inicial de la administración de las CMO persistió durante los 61 meses del período del estudio.

En el estudio BALANCE, las células infundidas directamente en la arteria relacionada con el infarto indujeron una mejoría significativa de la contractilidad en la zona del borde del infarto y redujeron los episodios de arritmia a 12 y 60 meses. En comparación con los controles, la tasa de mortalidad se redujo significativamente en los pacientes tratados con CMO.[38] Los resultados contradictorios de los estudios BOOST y BALANCE dieron lugar a la realización de varios metaanálisis para abordar específicamente la cuestión de la durabilidad del tratamiento con CMO. La evaluación de los estudios controlados y aleatorizados con 1 año o más de seguimiento permitió verificar un incremento significativo de 4,37 puntos porcentuales de la FEVI en los pacientes tratados con CMO con respecto a los controles.[23] Esta mejoría funcional se acompañó de la reducción del VTDVI, del VTSVI y del tamaño del infarto. Mediante un análisis de metarregresión se determinó que el tratamiento con CMO tuvo más éxito en los pacientes mayores y diabéticos, y menos en los varones.[36]

Las CMO se han administrado con mayor frecuencia por vía intracoronaria, pero el trasplante intramiocárdico de CMO se introdujo aprovechando la cirugía del injerto de derivación arterial coronaria (IDAC) en unos 20 estudios. En seis casos la homogeneidad de los pacientes afectados por la miocardiopatía isquémica crónica entre los estudios se consideró suficiente para una comparación significativa.[39] Con respecto a los controles, en los que el IDAC no se combinó con la infusión de células, las CMO lograron un incremento de 5,4 puntos porcentuales de la FEVI y un pequeño descenso del VTDVI. A pesar de la homogeneidad relativa de esos seis estudios clínicos se encontró una fuente relevante de incoherencia en cuanto al tipo y la dosis de células administradas, ya que en tres de ellos se usaron CMO positivas a CD133 o a CD34, con combinaciones celulares altamente enriquecidas con células madre o progenitoras de linajes hematopoyéticos y endoteliales.

Los pacientes afectados por la miocardiopatía dilatada se han incluido en algunos estudios piloto. En el estudio abierto y prospectivo Transplantation of Progenitor Cells and Recovery of Left Ventricular Function in Patients with Nonischemic Dilatative Cardiomyopathy (TOPCARE-DCM) se incluyeron 33 pacientes con una FEVI menor del 40% y una dimensión telediastólica VI (DTDVI) mayor de 60 mm.[40] Con respecto al valor inicial se detectó una mejoría mensurable del movimiento parietal regional a los 3 meses, que persistía a los 12 meses cuando el incremento absoluto de 3,2 puntos porcentuales de la FEVI se acompañó de la reducción de las concentraciones séricas de la prohormona del péptido natriurético cerebral N-terminal (pro-BNP-NT). No se apreciaron cambios significativos en el VTDVI y el VTSVI.

En un estudio abierto aleatorizado reciente en el que participaron 55 pacientes con miocardiopatía dilatada y disfunción ventricular grave (FEVI < 30%) se obtuvieron resultados similares. Los pacientes recibieron células positivas a CD34 mediante infusión intracoronaria, una intervención que logró a los 3 meses un incremento de 5 puntos porcentuales de la FEVI por encima del valor de los controles y que persistió a los 12 meses.[41] El tratamiento con células no aumentó el VTDVI, pero el volumen de la cavidad aumentó con el tiempo en los pacientes no tratados. La administración de células mejoró la capacidad de ejercicio y redujo significativamente las concentraciones séricas de pro-BNP-NT. La tasa combinada de mortalidad cardíaca/trasplante cardíaco fue significativamente menor en el grupo tratado con CMO, y el excelente perfil de seguridad de esos dos estudios piloto justifica la realización de estudios multicéntricos de mayor tamaño.

En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de aumento de dosis se han incluido pacientes con angina resistente.[42]

Después de 5 días de tratamiento con factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) se clasificaron por procedimientos inmunitarios las células CD34 positivas y se inyectaron en el miocardio. Los parámetros de eficacia, que consistían en frecuencia de la angina, uso de nitroglicerina, tiempo de ejercicio y clase de la Canadian Cardiovascular Society, demostraron la tendencia a favor de los pacientes tratados con las células CD34 positivas frente a los controles. Actualmente, está en marcha un estudio de fase IIb de mayor tamaño.

Las CEM alógenas y autólogas se han usado en estudios clínicos de pequeño tamaño, con resultados alentadores.[43,44] Se llevó a cabo un estudio de seguridad basado en la administración intravenosa de CEM alógenas en 53 pacientes con AMI reperfundido. La puntuación global de síntomas de todos los pacientes y la fracción de eyección en el subgrupo de pacientes con AMI anterior fueron significativamente mejores en los pacientes tratados con CEM frente a los controles tratados con placebo. Basándose en la gran cantidad de datos preclínicos obtenidos en modelos porcinos de miocardiopatía isquémica se llevó a cabo un estudio piloto de fase I en ocho pacientes que recibieron la inyección intramiocárdica de CMO autólogas mononucleadas o mesenquimatosas en la cicatriz del VI y la zona de sus bordes.[44] Esta estrategia terapéutica segura produjo la recuperación funcional del miocardio cicatrizado y revirtió la remodelación del VI. A 1 año, el análisis mediante RM demostró un descenso significativo del VTDVI y del tamaño del infarto, y una tendencia a la disminución del VTSVI. La mejoría de la función regional de la zona del infarto se correlacionó intensamente con la reducción del VTDVI y del VTSVI.

Aún no se han identificado los mecanismos implicados en el efecto positivo del tratamiento con CMO. La imposibilidad de marcar permanentemente las células que se van a administrar y la dificultad de obtener biopsias cardíacas para evaluar los parámetros compatibles con la regeneración del miocardio aumentan la incertidumbre de nuestros conocimientos sobre los procesos celulares que median en la recuperación parcial del miocardio. Las mediciones del flujo coronario indican que la vasculogenia puede ser operativa, pero la contribución de la formación de miocitos *de novo* es dudosa. La reducción del tamaño de la cicatriz del infarto habla a favor de la regeneración del miocardio, si bien aún no se han obtenido datos inequívocos.[22,23] La identificación reciente de las CMC ha desplazado la atención hacia los mecanismos celulares endógenos como un nuevo objetivo del tratamiento celular para el corazón insuficiente.

Progenitores cardíacos endógenos

La célula más lógica y potencialmente más potente que se puede utilizar para reparar el corazón es una célula primitiva que reside en el corazón adulto. Saber que el corazón es un órgano dinámico cuyas poblaciones celulares se renuevan constantemente ha creado un gran entusiasmo en las comunidades científicas y clínicas.[45,46] Si se comprendiesen los mecanismos de la homeostasis cardíaca tendríamos la extraordinaria oportunidad de potenciar este proceso natural y promover la regeneración del miocardio después de la lesión. Actualmente, están en marcha dos estudios clínicos de fase I (NCT00474461 [SCIPIO] y NCT00893360 [CADUCEUS]; www.ClínicxTrials.gov).[47,48] Se están administrando dos poblaciones diferentes de células autólogas de origen cardíaco a pacientes con miocardiopatía isquémica subaguda y crónica: CMC positivas a c-kit[49,50] y células progenitoras que elaboran cardioesferas *in vitro*.[51] En el estudio Stem Cell Infusion in Patients with Ischemic Cardiomyopathy (SCIPIO) se administran CMC autólogas positivas a c-kit y negativas para el linaje del tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica grave de origen isquémico.[47] Los pacientes con una FE menor del 40% 4 meses después del IDAC se distribuyeron en los grupos de tratamiento y control. Los pacientes tratados recibieron una única infusión intracoronaria de un millón de CMC autólogas. El criterio de valoración principal fue la seguridad del tratamiento a corto plazo y el criterio de valoración secundario fue la eficacia. Es importante saber que no se comunicaron efectos adversos relacionados con las CMC. En los 14 pacientes tratados con CMC que se analizaron se comprobó que la FE aumentó desde el 30 al 38% a los 4 meses después de la infusión. Por el contrario, en siete pacientes control estudiados durante el mismo intervalo de tiempo correspondiente no se demostraron modificaciones de este parámetro funcional. Los efectos beneficiosos de los CMC fueron incluso más pronunciados a 1 año. En siete pacientes tratados en los que se pudo obtener la RM cardíaca se comprobó que el tamaño del infarto disminuyó un 24 y un 30% a los 4 y 12 meses, respectivamente.

Antes de la infusión a los pacientes incluidos en el estudio SCIPIO, las CMC positivas a c-kit se definieron extensamente mediante inmunomarcaje y microscopio confocal y análisis de clasificación celular activado por fluorescencia. En cada uno de los 20 pacientes tratados la fracción de células positivas a c-kit varió del 75 al 98%. Los marcadores del potencial proliferativo celular, la longitud del telómero y la actividad telomerasa demostraron que, después de los pases en cultivo, las CMC mantenían una reserva de crecimiento importante. La identificación del eje telómero-telomerasa debería introducirse como un control de calidad estándar para evaluar las propiedades funcionales de las células que se van a administrar a los pacientes.

En el estudio prospectivo y aleatorizado CardioSpheres-Derived Autologous Stem Cells to Reverse Ventricular Dysfunction (CADUCEUS) se incluyeron pacientes con IM subagudo y una FE del 25 al 45%. Las células autólogas cultivadas a partir de las muestras de biopsia endomiocárdica se infundieron en la arteria relacionada con el infarto, 1,5 a 3 meses después del mismo. El criterio de valoración principal consistió en la proporción de pacientes a los 6 meses que fallecieron por episodios de arritmia o que tuvieron un IM después de la infusión celular, un tumor cardíaco nuevo o un episodio cardíaco adverso grave (MACE). Además, se recogieron datos preliminares sobre la eficacia del tratamiento mediante RM a los 6 meses.

En el momento inicial la FE media fue del 39% y la cicatriz ocupó el 24% de la masa VI. A los 6 meses ningún paciente había fallecido, no había desarrollado tumores cardíacos ni había tenido un MACE en ninguno de los grupos. Sin embargo, cuatro pacientes del grupo tratado con células tuvieron episodios adversos graves en comparación con un sujeto control. El tratamiento con células logró reducir la masa de la cicatriz, aumentó la masa de corazón viable y mejoró la contractilidad regional y el engrosamiento regional de la pared en sístole. El volumen telediastólico, el volumen telesistólico y la FE no fueron diferentes entre los grupos tratados y no tratados. Los resultados iniciales de los estudios SCIPIO y CADECEUS son muy alentadores y justifican realizar más estudios de fase 2, de mayor tamaño.

El aislamiento de células procedentes de órganos que se renuevan a sí mismos y su cultivo en medios sin suero y sustratos no adhesivos permite obtener cúmulos esféricos de células que se conocen como *esferas flotantes.* Este método de cultivo en suspensión se utiliza para ampliar a gran escala las células madre o progenitoras como técnica alternativa al depósito de las células aisladas y generación de clones. No obstante, este protocolo no provocó la formación de una población homogénea de células idénticas. Esta forma peculiar de crecimiento independiente del anclaje se ha utilizado para ampliar las cardioesferas procedentes de biopsias endomiocárdicas.[51] Las cardioesferas contienen un núcleo de células primitivas positivas a c-kit, varias capas de células en diferenciación que expresan proteínas de miocitos y conexina 43 y una sábana exterior compuesta por células positivas para CD105, un epítopo clásico de CEM.[24] Biológicamente, las cardioesferas se pueden considerar como un sistema *in vitro* simplificado de diferenciación cardíaca (fig. 16-4).

Clínicamente, las células derivadas de las cardioesferas (CDC) pueden representar la combinación ideal de las células primitivas y comprometidas precozmente para el tratamiento de las enfermedades cardíacas. Pero en estos momentos se desconoce si es preferible utilizar las células ya comprometidas para formar miocitos, células endoteliales y células musculares lisas a utilizar una población pura de CMC humanas indiferenciadas (CMCh). Las células clonales tienen una reserva de crecimiento mayor, pero pueden necesitar más tiempo para adquirir el estado diferenciado. Por el contrario, las células comprometidas pueden tener una capacidad menor de proliferación pero pueden conseguir el fenotipo adulto con mayor rapidez. No obstante, la aplicación clínica de un preparado celular parcialmente heterogéneo puede dar lugar a una serie más amplia de efectos impredecibles y no deseados que una población uniforme de células idénticas con características biológicas bien definidas. De manera similar al tratamiento farmacológico, la combinación de fármacos diferentes en la misma pastilla se asocia a una administración más sencilla pero no permite flexibilidad en la posología ni un tratamiento personalizado.

Las cardioesferas pueden reproducir el microentorno del nicho de células madre. Las células de tipo mesenquimatoso y las comprometidas con la capa externa pueden actuar como células de soporte para las CMC positivas a c-kit distribuidas internamente. Se ha indicado que la implantación directa de las cardioesferas a modo de nichos en el

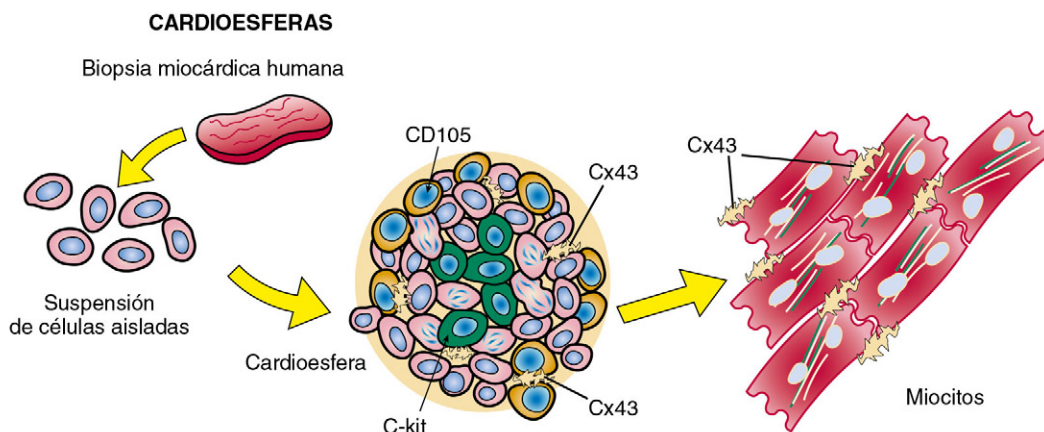


FIGURA 16-4 Representación de las cardioesferas. El tejido cardíaco se disocia en una suspensión de células aisladas y se siembran en placas. Con el tiempo, forman estructuras tridimensionales compuestas por células diferenciadas en la superficie y células primitivas en división en el núcleo. *Cx43,* conexina 43.

miocardio dañado puede asociarse a una ventaja en la implantación con respecto a las CDC cultivadas en monocapa.[52] La presencia de células de soporte puede proteger transitoriamente a las células primitivas adyacentes, mejorando su supervivencia en el entorno hostil del miocardio dañado. Sin embargo, es necesario que se mantenga un contacto directo entre las células cardíacas recién llegadas y las células receptoras para que el injerto prenda realmente en el tejido receptor y adquiera sus características cardiógenas. Las células madre donantes tienen que integrarse estructuralmente en el miocardio circundante formando complejos de unión y de adhesión con los miocitos y fibroblastos adyacentes.[53] Cuando el injerto no prenda, las células transferidas por adopción mueren por apoptosis.[16] La formación de esos nichos temporales quiméricos crean el microentorno necesario para que las células del injerto prendan y adopten sus características cardíacas y formen miocardio *de novo*.

Es importante reseñar que el éxito del tratamiento con células depende de dos objetivos fundamentales: 1) la reconstitución de la masa muscular perdida, al reemplazarse el tejido necrótico y cicatricial con miocardiocitos y estructuras vasculares funcionalmente competentes, y 2) la repoblación de los nichos de CSCh deplecionados, vacíos o disfuncionantes. La persistencia de nichos cuyo funcionamiento no sea el adecuado mantendrá la progresión inevitable de la enfermedad cardíaca y atenuará los efectos beneficiosos de la administración de las células, y los nichos solo pueden restaurarse si se introduce una población de CMCh muy primitivas; este proceso puede garantizar un beneficio a largo plazo en términos de renovación de las células cardíacas y su reparación después de la lesión.

Las CMC positivas a c-kit fueron las primeras células madre identificadas en el corazón adulto.[48] En un primer momento se pensó que la c-kit, una tirosina cinasa del receptor, se localizaba exclusivamente en la membrana de una clase de CMH de roedor que tenía la capacidad de repoblación a largo plazo en receptores irradiados, pero en realidad identifica una población de CMC residentes que se renuevan por sí solas, clonógenas y multipotentes *in vitro* y que pueden reemplazar el tejido necrótico con miocardio funcional *in vivo,* con lo que mejora el rendimiento ventricular.[49,50,54,55] Los datos cuantitativos han demostrado que existe una CMC por cada 30.000 células cardíacas. De igual modo, se ha calculado que la frecuencia de las CMH pluripotentes positivas a c-kit en la médula ósea es de aproximadamente 1 cada 10.000 a 100.000 células.[56]

Las CMCh positivas a c-kit están presentes por todo el miocardio ventricular, si bien se distribuyen preferentemente en las aurículas y la punta[53] y no expresan epítopos celulares hematopoyéticos y endoteliales, lo que hace pensar en que no se originan desde la médula ósea, sino que constituyen un compartimento de células indiferenciadas residentes. Los nichos de células madre se han descubierto en el microentorno cardíaco[49,57] y consisten en estructuras elipsoides discretas situadas en el intersticio miocárdico, donde las CMCh se agrupan y se conectan con los miocitos y fibroblastos adyacentes mediante bandas de adhesión y uniones de hendidura (fig. 16-5, *A*). Los miocitos y los fibroblastos actúan como células de soporte dentro de los nichos cardíacos,[49,57] proporcionando el medio permisivo necesario para la residencia, supervivencia y crecimiento a largo plazo de las CMCh (fig. 16-5, *B* y *C*).

La identificación de los nichos cardíacos y la demostración de que las CMCh tienen características fenotípicas diferentes de las CMH apoyan también la idea de que el corazón es un órgano que se renueva por sí solo regulado por un compartimento de células madre.

Además, las CMCh se dividen tanto simétrica como asimétricamente. Mediante la división asimétrica las CMCh crean células madre nuevas y células destinadas a adquirir una función especializada,[49,57] comprometiéndose hacia linajes de miocitos, células musculares lisas y células endoteliales. La entrada de CMCh en el corazón infartado de ratón genera un órgano quimérico en el que los miocardiocitos humanos y de roedores y los vasos coronarios se integran tanto estructural como funcionalmente, demostrando la gran importancia que tienen las CMCh en la homeostasis y la reparación del órgano (fig. 16-6, *A* y *B*).

La identificación de una reserva de CMCh residentes en el corazón humano adulto depende, aparentemente, de la variabilidad con la que aparecen los pequeños focos de regeneración del miocardio (fig. 16-6, *C*) después de un IM[58] o una estenosis aórtica crónica.[59] Esta limitación se ha interpretado como una demostración inequívoca de que el corazón adulto es incapaz de reparar sus tejidos espontáneamente.[1,2] Una explicación posible de esta paradoja aparente se ha obtenido en modelos de animales de enfermedad humana. Las células madre se detectan por todo el miocardio infartado pero, a pesar de que se ha propuesto que esas células son resistentes a los estímulos mortales, siguen la misma vía de los miocardiocitos y mueren por apoptosis y necrosis. El destino de las CMCh es comparable con el de las células circundantes, por lo que la formación de miocitos a partir de CMCh está limitado predominantemente a la porción viable del corazón infartado.[60]

Podría parecernos sorprendente, pero en otros órganos sólidos y no sólidos tiene lugar un fenómeno parecido: piel, hígado, intestino, médula ósea y riñón. En todos ellos, la oclusión de la arteria nutriente provoca la formación de una cicatriz que simula la anatomía patológica cardíaca.[61-65] En presencia de una panarteritis nudosa y vasculitis se producen microinfartos en el intestino y la piel, y las células madre residentes no reparan los órganos dañados.[61] De igual modo, es frecuente encontrar infartos de la médula ósea en la anemia drepanocítica.[65] Por lo tanto, el compartimento de las células madre parece estar debidamente equipado para modular el crecimiento durante el desarrollo posnatal y para regular la homeostasis en la edad adulta, pero no responde eficazmente a la lesión isquémica o, en años posteriores de la vida, al envejecimiento y la senescencia de los órganos y del cuerpo en general.[45,46,66] Estas limitaciones pueden superarse haciendo llegar las células madre a los tejidos intramiocárdicos tras su expansión *in vitro* o mediante la estimulación local de las células madre residentes utilizando factores de crecimiento.

Edad, enfermedad cardíaca y función de las células madre cardíacas humanas

Igual que sucede con otras células madre, el ciclo vital de las CMCh está regulado por la actividad telomerasa y la longitud del telómero.[49] El acortamiento del telómero se produce en las CMCh que envejecen y en las que sufren un acortamiento crítico o cuando los telómeros

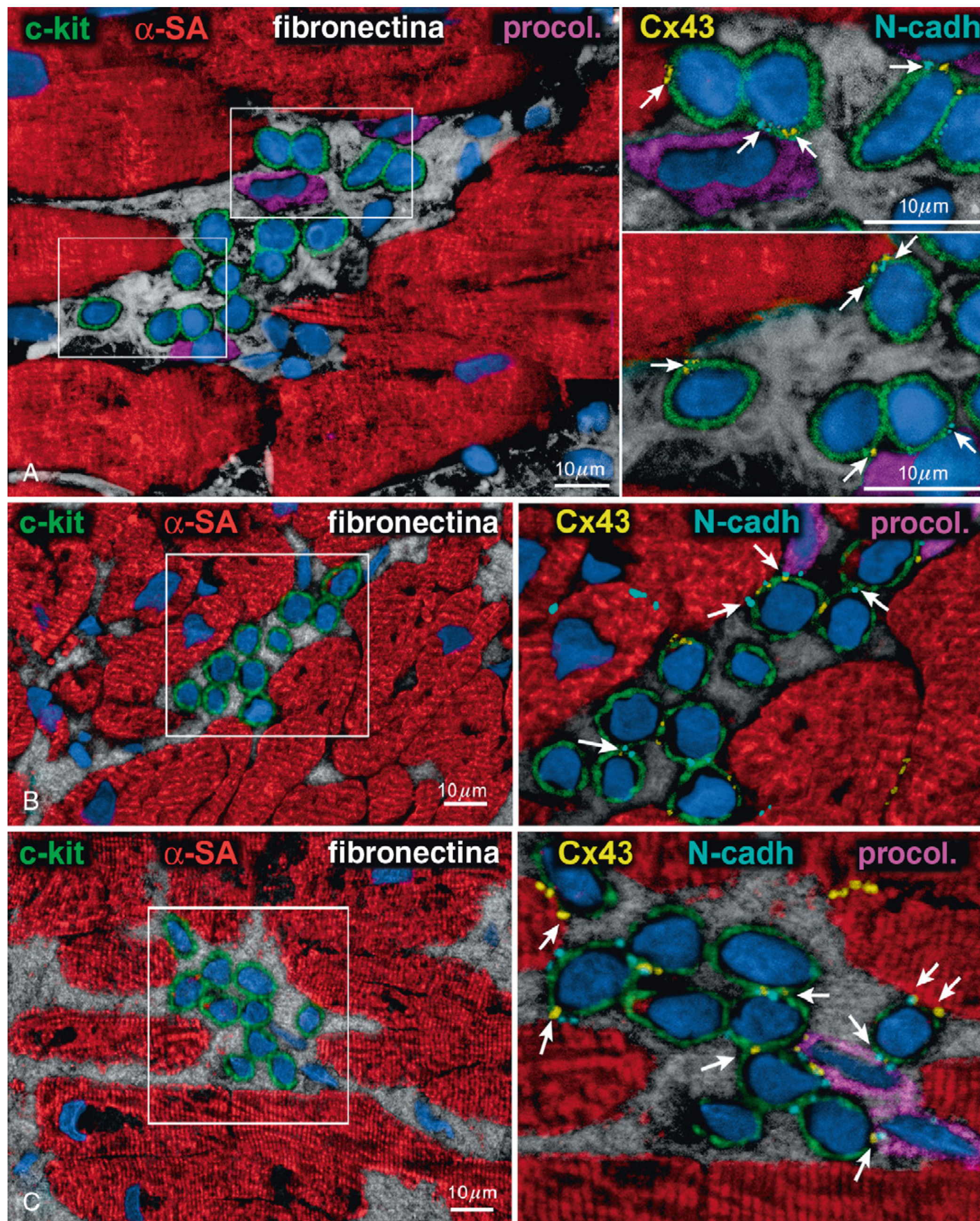


FIGURA 16-5 Nichos de miocardio. **A.** Cúmulos de células positivas a c-kit *(verde),* anidadas en fibronectina *(blanco),* situados en el intersticio miocárdico. Las áreas incluidas en los rectángulos se muestran a mayor aumento en las imágenes adyacentes. La conexina 43 *(Cx43; flechas amarillas)* y la N-cadherina *(N-cadh; azul brillante, flechas en la parte inferior)* se detectan entre las células positivas a c-kit y los miocitos (α-SA, *rojo*) y los fibroblastos (procolágeno *[procol.]; morado*). **B** y **C.** Dos ejemplos más de nichos cardíacos.

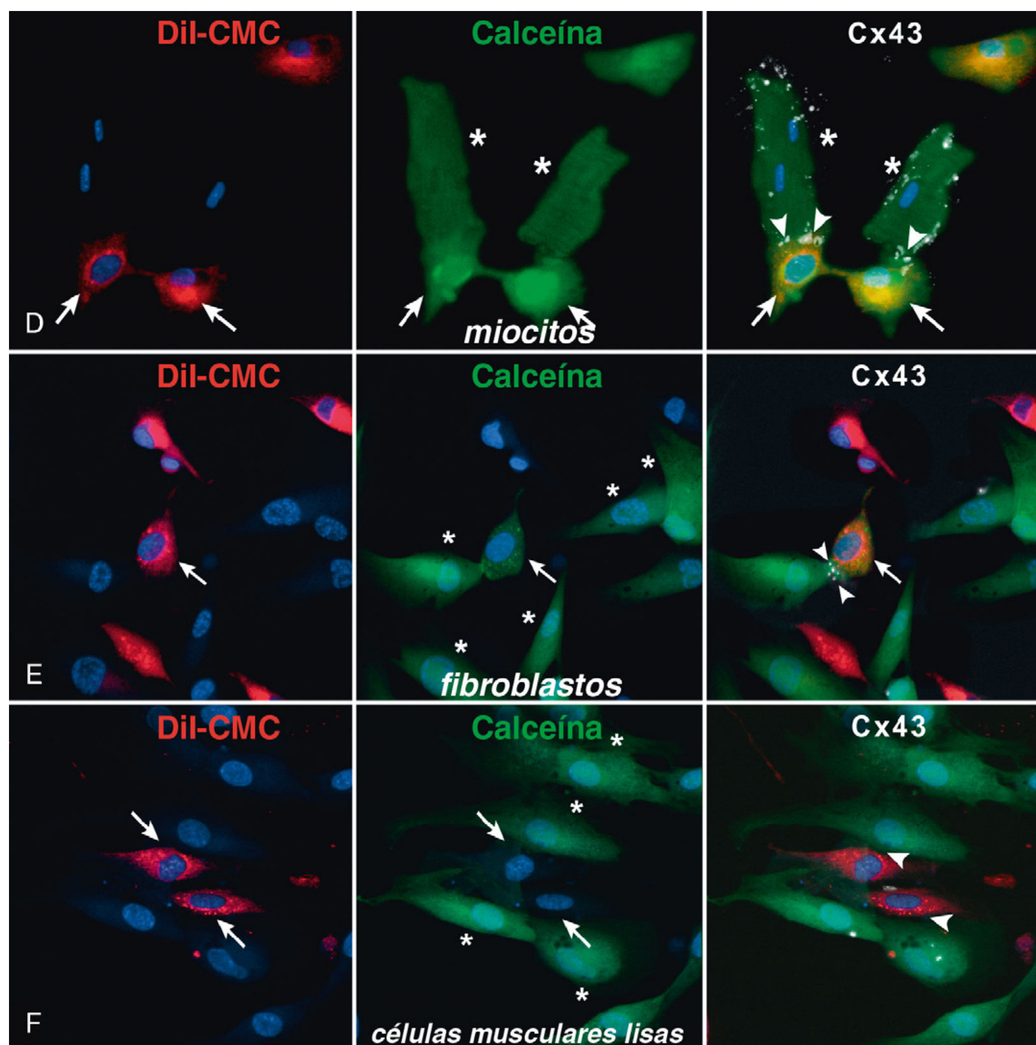


FIGURA 16-5 *(cont.)* **D** a **F.** Método de transferencia de colorante. **D.** Se cultivaron células madre cardíacas (CMC) humanas marcadas con Dil *(izquierda; rojo, flechas)* y calceína *(centro; verde, flechas)* junto a miocardiocitos de ratas adultas sin marcar, que adquirieron fluorescencia verde *(centro; verde, asteriscos)*. La Cx43 se detectó entre las CMC y los miocitos asociados *(derecha; puntas de flecha)*. **E.** Las CMC humanas marcadas con Dil *(izquierda; rojo, flecha)* se cultivaron junto a fibroblastos humanos marcados con calceína *(centro; verde, asteriscos)*. La fluorescencia verde de la calceína se detectó en las CMC *(centro; flecha)* junto a la fluorescencia roja del Dil *(derecha; rojo-verde, flecha)*. La Cx43 *(blanco)* se expresó entre las CMC y los fibroblastos *(derecha; puntas de flecha)*. **F.** Las CMC humanas marcadas con Dil *(izquierda; rojo, flechas)* se cultivaron junto a células musculares lisas (CML) humanas marcadas con calceína *(centro; verde, asteriscos)*. La fluorescencia verde de la calceína no se detectó en las CMC *(centro; flechas)* y la Cx43 *(blanco)* no se expresó entre las CMC y las CML *(derecha; puntas de flecha)*. Dil, yoduro de 1,1′-dioctadecil-3,3,3′,3′-tetrametilindocarbocianina.

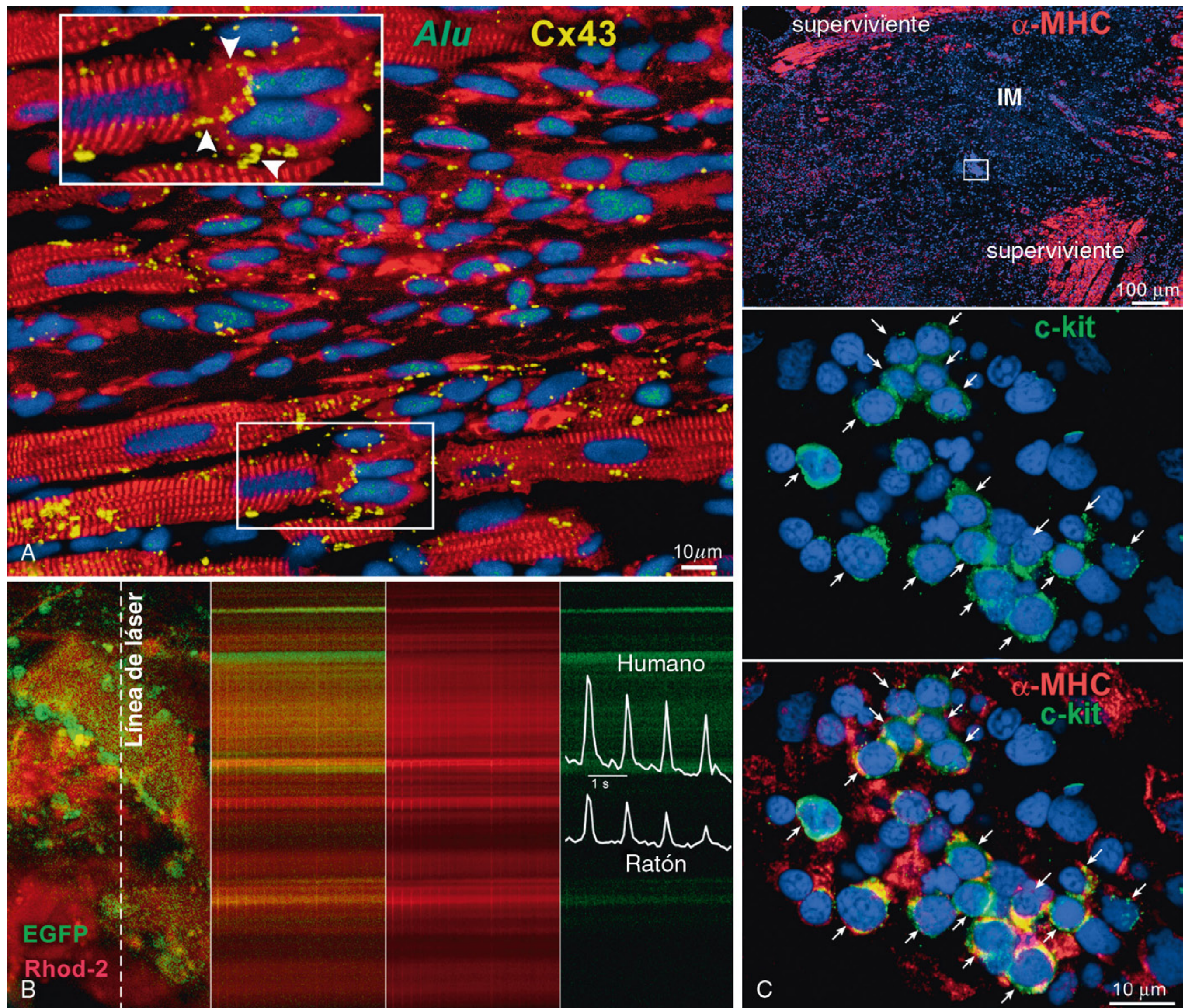


FIGURA 16-6 Integración estructural y funcional de los miocardiocitos recién formados. **A.** Regeneración del miocardio 3 semanas después de ligar la arteria coronaria e inyectar células madre cardíacas (CMC) humanas. La conexina 43 *(Cx43, amarillo)* se detecta entre los miocitos humanos (α-SA, *rojo;* Alu, *verde*) y miocitos de rata conservados (α-SA, *rojo;* negativos a Alu). Véase a mayor aumento en el recuadro. **B.** Paso del calcio en miocitos humanos positivos y miocitos de ratón negativos a la proteína verde fluorescente *(EGFP)*, detectados mediante un microscopio de dos fotones y barrido con láser (indicador de calcio: Rhod-2, *rojo*). Obsérvese la sincronía en el paso del calcio entre los miocardiocitos humanos (positivos a EGFP) y los de ratón (negativos a EGFP). **C.** Zona de miocardio en regeneración dentro de un infarto agudo en un corazón humano. La zona incluida en el rectángulo se presenta a mayor aumento en las imágenes inferiores. Se observa un cúmulo de CMC positivas a c-kit *(verde, flechas)* que a veces expresa miosina cardíaca (α-MHC, *rojo*).

disfuncionantes sufren un proceso de senescencia replicativa y apoptosis. La pérdida de la integridad del telómero es una variable fundamental en el deterioro del crecimiento de las células madre en el corazón humano insuficiente.[46,58,59,66] El número de CMCh aumenta con la edad, a la vez que disminuye la fracción de las células funcionalmente competentes.[46] La acumulación de CMCh viejas disfuncionantes condiciona el envejecimiento del miocardio; las CMCh portadoras de telómeros cortos generan una progenie que alcanza con rapidez un fenotipo senescente.[46] El compartimento de miocardiocitos viejos va aumentando progresivamente, definiendo la miopatía por envejecimiento.[46,66-68] En el corazón de hombres y mujeres de 90 a 104 años de edad se ha detectado la presencia de una población de CMCh con telómeros intactos, de 8 a 12 kbp;[46] esta categoría de células podría generar una progenie de miocitos jóvenes en el interior del corazón senescente.

La regeneración de los miocitos en el corazón que envejece fisiológicamente tiene lugar en niveles que nunca se habría imaginado. En el corazón de mujeres la sustitución de los miocitos se produce con una tasa del 10, el 14 y el 40% por año a los 20, 60 y 100 años de edad, respectivamente. En el corazón del varón, los valores correspondientes son del 7, el 12 y el 32% por año, lo que demuestra que, con el envejecimiento, en el ciclo celular de los miocitos participa un número importante, y cada vez mayor, de células parenquimatosas.[46] Estos procesos de crecimiento se potencian en los estados patológicos.[45,58,59] Desde la perspectiva clínica, saber que una subpoblación de CMCh con telomerasas competentes y telómeros largos persiste a todas las edades y en presencia de enfermedades cardíacas plantea la posibilidad de que el tratamiento con células autólogas pueda ser viable en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Recientemente se ha desarrollado un método para aislar este compartimento de CMCh funcionalmente competentes a partir de biopsias endomiocárdicas de pacientes muy enfermos, con el objetivo de provocar su expansión *in vitro* antes de su implantación intracoronaria o intramiocárdica.[69] Aunque este abordaje aún no se ha utilizado en la clínica, genera una cantidad de células relevante para su uso en terapéutica sin tener que usar técnicas quirúrgicas invasivas. Se trata de una estrategia que está en vías de utilizarse en estudios clínicos futuros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parmacek MS, Epstein JA. Cardiomyocyte renewal. *N Engl J Med* 2009;361:86-88.
2. Musunuru K, Domian IJ, Chien KR. Stem cell models of cardiac development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2010;26:667-687.
3. Anversa P, Kajstura J. Ventricular myocytes are not terminally differentiated in the adult mammalian heart. *Circ Res* 1998;83:1-14.
4. Leri A, Kajstura J, Anversa P. Cardiac stem cells and mechanisms of myocardial regeneration. *Physiol Rev* 2005;85:1373-1416.
5. Bersell K, Arab S, Haring B, et al. Neuregulin1/ErbB4 signaling induces cardiomyocyte proliferation and repair of heart injury. *Cell* 2009;138:257-270.
6. Bailey B, Izarra A, Alvarez R, et al. Cardiac stem cell genetic engineering using the alphaMHC promoter. *Regen Med* 2009;4:823-833.
7. Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP, et al. Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med* 2002;346:5-15.
8. Thiele J, Varus E, Wickenhauser C, et al. Mixed chimerism of cardiomyocytes and vessels after allogeneic bone marrow and stem-cell transplantation in comparison with cardiac allografts. *Transplantation* 2004;77:1902-1905.
9. Urbich C, Heeschen C, Aicher A, et al. Cathepsin L is required for endothelial progenitor cell-induced neovascularization. *Nat Med* 2005;11:206-213.
10. Hamada H, Kim MK, Iwakura A, et al. Estrogen receptors alpha and beta mediate contribution of bone marrow–derived endothelial progenitor cells to functional recovery after myocardial infarction. *Circulation* 2006;114:2261-2270.
11. Dimmeler S, Leri A. Aging and disease as modifiers of efficacy of cell therapy. *Circ Res* 2008;102:1319-1330.
12. Kawamoto A, Iwasaki H, Kusano K, et al. CD34-positive cells exhibit increased potency and safety for therapeutic neovascularization after myocardial infarction compared with total mononuclear cells. *Circulation* 2006;114:2163-2169.
13. Britten MB, Abolmaali ND, Assmus B, et al. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003;108:2212-2218.
14. Anversa P, Leri A, Kajstura J. Cardiac regeneration. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1769-1776.
15. Murry CE, Reinecke H, Pabon LM. Regeneration gaps: observations on stem cells and cardiac repair. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1777-1785.
16. Rota M, Kajstura J, Hosoda T, et al. Bone marrow cells adopt the cardiomyogenic fate in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:17783-17788.
17. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001;410:701-705.
18. Yoon YS, Wecker A, Heyd L, et al. Clonally expanded novel multipotent stem cells from human bone marrow regenerate myocardium after myocardial infarction. *J Clin Invest* 2005;115:326-338.
19. Murasawa S, Kawamoto A, Horii M, et al. Niche-dependent translineage commitment of endothelial progenitor cells, not cell fusion in general, into myocardial lineage cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1388-1394.
20. Koyanagi M, Brandes RP, Haendeler J, et al. Cell-to-cell connection of endothelial progenitor cells with cardiac myocytes by nanotubes: a novel mechanism for cell fate changes? *Circ Res* 2005;96:1039-1041.
21. Kubo H, Jaleel N, Kumarapeli A, et al. Increased cardiac myocyte progenitors in failing human hearts. *Circulation* 2008;118:649-657.
22. Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM, et al. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:989-997.
23. Zhang C, Sun A, Zhang S, et al. Efficacy and safety of intracoronary autologous bone marrow–derived cell transplantation in patients with acute myocardial infarction: insights from randomized controlled trials with 12 or more months follow-up. *Clin Cardiol* 2010;33:353-360.
24. Bianchi G, Muraglia A, Daga A, et al. Microenvironment and stem properties of bone marrow-derived mesenchymal cells. *Wound Repair Regen* 2001;9:460-466.
25. Hatzistergos KE, Quevedo H, Oskouei BN, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells stimulate cardiac stem cell proliferation and differentiation. *Circ Res* 2010;107:913-922.
26. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002;106:1913-1918.
27. Assmus B, Schächinger V, Teupe C, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106:3009-3017.
28. Leistner DM, Fischer-Rasokat U, Honold J, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): final 5-year results suggest long-term safety and efficacy. *Clin Res Cardiol* 2011;100(10):925-934.
29. Assmus B, Honold J, Schächinger V, et al. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1222-1232.
30. Dill T, Schächinger V, Rolf A, et al. Intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells improves left ventricular function in patients at risk for adverse remodeling after acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the Reinfusion of Enriched Progenitor cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction study (REPAIR-AMI) cardiac magnetic resonance imaging substudy. *Am Heart J* 2009;157:541-547.
31. Assmus B, Rolf A, Erbs S, et al. Clinical outcome 2 years after intracoronary administration of bone marrow–derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 2010;3:89-96.
32. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1199-1209.
33. Beitnes JO, Hopp E, Lunde K, et al. Long-term results after intracoronary injection of autologous mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction: the ASTAMI randomised, controlled study. *Heart* 2009;95:1983-1989.
34. Seeger FH, Tonn T, Krzossok N, et al. Cell isolation procedures matter: a comparison of different isolation protocols of bone marrow mononuclear cells used for cell therapy in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:766-772.
35. Assmus B, Tonn T, Seeger FH, et al. Red blood cell contamination of the final cell product impairs the efficacy of autologous bone marrow mononuclear cell therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1385-1394.
36. Bai Y, Sun T, Ye P. Age, gender and diabetic status are associated with effects of bone marrow cell therapy on recovery of left ventricular function after acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2010;9:418-423.
37. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation* 2006;113:1287-1294.
38. Yousef M, Schannwell CM, Köstering M, et al. The BALANCE Study: clinical benefit and long-term outcome after intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2262-2269.
39. Donndorf P, Kundt G, Kaminski A, et al. Intramyocardial bone marrow stem cell transplantation during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142(4):911-920.
40. Fischer-Rasokat U, Assmus B, Seeger FH, et al. A pilot trial to assess potential effects of selective intracoronary bone marrow–derived progenitor cell infusion in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: final 1-year results of the transplantation of progenitor cells and functional regeneration enhancement pilot trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2009;2:417-423.
41. Vrtovec B, Poglajen G, Sever M, et al. Effects of intracoronary stem cell transplantation in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2011;17:272-281.
42. Losordo DW, Schatz RA, White CJ, et al. Intramyocardial transplantation of autologous CD34+ stem cells for intractable angina: a phase I/IIa double-blind, randomized controlled trial. *Circulation* 2007;115:3165-3172.
43. Hare JM, Traverse JH, Henry TD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2277-2286.
44. Williams AR, Trachtenberg B, Velazquez DL, et al. Intramyocardial stem cell injection in patients with ischemic cardiomyopathy: functional recovery and reverse remodeling. *Circ Res* 2011;108:792-796.
45. Kajstura J, Urbanek K, Perl S, et al. Cardiomyogenesis in the adult human heart. *Circ Res* 2010;107:305-315.
46. Kajstura J, Gurusamy N, Ogórek B, et al. Myocyte turnover in the aging human heart. *Circ Res* 2010;107:1374-1386.
47. Bolli R, Chugh AR, D'Amario D, et al. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet* 2001;378:1847-1857.
48. Makkar RR, Smith RR, Cheng K, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet* 2012;379:895-904.
49. Bearzi C, Rota M, Hosoda T, et al. Human cardiac stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:14068-14073.
50. Hosoda T, D'Amario D, Cabral-Da-Silva MC, et al. Clonality of mouse and human cardiomyogenesis in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:17169-17174.
51. Smith RR, Barile L, Cho HC, et al. Regenerative potential of cardiosphere-derived cells expanded from percutaneous endomyocardial biopsy specimens. *Circulation* 2007;115:896-908.
52. Li TS, Cheng K, Lee ST, et al. Cardiospheres recapitulate a niche-like microenvironment rich in stemness and cell-matrix interactions, rationalizing their enhanced functional potency for myocardial repair. *Stem Cells* 2010;28:2088-2098.
53. Urbanek K, Cesselli D, Rota M, et al. Stem cell niches in the adult mouse heart. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:9226-9231.
54. Hosoda T, Zheng H, Cabral-Da-Silva M, et al. Human cardiac stem cell differentiation is regulated by a mircrine mechanism. *Circulation* 2011;123:1287-1296.
55. D'Amario D, Cabral-Da-Silva M, Zheng H, et al. The IGF-1 receptor identifies a pool of human cardiac stem cells with superior therapeutic potential for myocardial regeneration. *Circ Res* 2011;108:1467-1481.
56. Orlic D, Fischer R, Nishikawa S, et al. Purification and characterization of heterogeneous pluripotent hematopoietic stem cell populations expressing high levels of c-kit receptor. *Blood* 1993;82:762-770.
57. Bearzi C, Leri A, Lo Monaco F, et al. Identification of a coronary vascular progenitor cell in the human heart. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:15885-15890.
58. Urbanek K, Torella D, Sheikh F, et al. Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:8692-8697.
59. Urbanek K, Quaini F, Tasca G, et al. Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10440-10445.
60. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1750-1757.
61. Lopez LR, Schocket AL, Stanford RE, et al. Gastrointestinal involvement in leukocytoclastic vasculitis and polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 1980;7:677-684.
62. Saegusa M, Takano Y, Okudaira M. Human hepatic infarction: histopathological and postmortem angiological studies. *Liver* 1993;13:239-245.
63. Watanabe K, Abe H, Mishima T, et al. Polyangitis overlap syndrome: a fatal case combined with adult Henoch-Schönlein purpura and polyarteritis nodosa. *Pathol Int* 2003;53:569-573.
64. Leong FT, Freeman LJ. Acute renal infarction. *J R Soc Med* 2005;98:121-122.
65. Dang NC, Johnson C, Eslami-Farsani M, et al. Bone marrow embolism in sickle cell disease: a review. *Am J Hematol* 2005;79:61-67.
66. Chimenti C, Kajstura J, Torella D, et al. Senescence and death of primitive cells and myocytes lead to premature cardiac aging and heart failure. *Circ Res* 2003;93:604-613.
67. Gonzalez A, Rota M, Nurzynska D, et al. Activation of cardiac progenitor cells reverses the failing heart senescent phenotype and prolongs lifespan. *Circ Res* 2008;102:597-606.
68. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 2009;324:98-102.
69. D'Amario D, Fiorini C, Campbell PM, et al. Functionally competent cardiac stem cells can be isolated from endomyocardial biopsies of patie nts with advanced cardiomyopathies. *Circ Res* 2011;108:857-861.

CAPÍTULO 17 Miocardiopatías hipertróficas, restrictivas e infiltrantes

Neal K. Lakdawala y G. William Dec, Jr.

Las miocardiopatías hipertróficas, restrictivas e infiltrantes son un grupo diverso de enfermedades que afectan al músculo cardíaco que pueden culminar en el desarrollo de una insuficiencia cardíaca (IC), con los riesgos asociados de muerte súbita y tromboembolia. Se han hecho grandes avances para conocer las vías moleculares implicadas en estas enfermedades, y se recomienda al lector revisar los capítulos 68 y 69 de la novena edición de *Braunwald. Tratado de cardiología* para conocer más detalles sobre su evolución natural y su fisiopatología. En este capítulo presentaremos un abordaje actual de su diagnóstico y tratamiento.

Miocardiopatía hipertrófica

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la miocardiopatía hereditaria más frecuente, y se calcula una prevalencia del 0,2%.[1] Se define como una hipertrofia ventricular izquierda (HVI) que se desarrolla en ausencia de una carga hemodinámica excesiva (hipertensión arterial) u otras afecciones sistémicas conocidas por aumentar el grosor de la pared ventricular.[2] Las mutaciones de los genes de sarcómeros causan la MCH y se transmiten de forma autosómica dominante.[1] Los portadores de mutaciones patógenas que afectan a los sarcómeros normalmente no desarrollan la HVI hasta edades avanzadas *(penetrancia dependiente de la edad)* y la expresión clínica es muy variable, incluso dentro de la misma familia. Las consideraciones terapéuticas generales de los pacientes con MCH se centran en el tratamiento de los síntomas, la prevención de la muerte súbita y de la tromboembolia y la detección sistemática de los familiares de riesgo. Los mecanismos fisiopatológicos principales de los síntomas en la MCH son la obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (VI) con o sin insuficiencia mitral, la disfunción diastólica y, en un subgrupo de casos, la fibrilación auricular.[3]

Tratamiento de la obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo

La obstrucción en el tracto de salida del VI (OTSVI) se debe a fuerzas de Venturi y de arrastre que provocan el movimiento sistólico anterior (MSA) de la válvula mitral y la obstrucción al flujo a través del tracto de salida.[4] La insuficiencia mitral causada por la coaptación defectuosa de las valvas mitrales acompaña a menudo a la OTSVI. Hasta el 70% de los pacientes con MCH tienen una OTSVI clínicamente significativa (≥30 mmHg) en reposo o provocada con el ejercicio, una maniobra de Valsalva o fármacos.[4] El ajuste del estilo de vida y el tratamiento médico suelen ser suficientes para controlar los síntomas relacionados con la OTSVI, pero aproximadamente del 5 al 10% de los pacientes necesitan una intervención no farmacológica con miectomía quirúrgica o ablación del tabique con alcohol (ASA). Se aconseja a los pacientes que eviten medicamentos y situaciones que empeoren la obstrucción al reducir la precarga o la poscarga o aumentar la contractilidad. Los fármacos de uso habitual que empeoran la OTSVI son vasodilatadores como los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (ECA), diuréticos y digoxina. En cuanto a las actividades cotidianas, destacan el consumo de alcohol y las actividades que se asocien a vasodilatación o deshidratación, como la sauna.

El tratamiento médico habitual de la OTSVI consiste en utilizar β-bloqueantes y antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, como verapamilo y diltiacem, solos o en combinación.[3] Las dosis de esos medicamentos se aumentan paulatinamente hasta que se alivien los síntomas o aparezcan efectos secundarios limitantes. Los pacientes que se mantienen sintomáticos pueden mejorar si se añade disopiramida, y los β-bloqueantes reducen la gravedad de la OTSVI y mejoran la angina. El verapamilo, y en menor grado también el diltiacem, también puede mejorar los síntomas y la tolerancia al ejercicio, pero las propiedades vasodilatadoras del verapamilo pueden contribuir en realidad a empeorar la OTSVI en algunos casos.

La disopiramida, un antiarrítmico de clase I, reduce la OTSVI gracias a sus propiedades inótropas negativas. En un estudio retrospectivo multicéntrico de 118 pacientes con MCH obstructiva tratados con disopiramida de liberación controlada (200 a 300 mg dos veces al día), el 66% tuvo una respuesta clínica y pudo evitar la miectomía quirúrgica, la estimulación con marcapasos o la ASA. En los casos con respuesta clínica se confirmó el descenso del gradiente en el tracto de salida del VI (de 75 ± 33 a 40 ± 32 mmHg; $P < 0,001$), mientras que los casos sin respuesta clínica obtuvieron un beneficio hemodinámico menos importante (de 75 ± 35 a 63 ± 31 mmHg).[5] El riesgo anual de muerte súbita durante el tratamiento con disopiramida fue del 0,8%, no mayor que la observada en la cohorte comparable de casos de MCH que no tomaban disopiramida.[5] Como este fármaco puede prolongar el intervalo QT, se aconseja empezar este tratamiento durante la estancia hospitalaria para poder vigilar la evolución electrocardiográfica (ECG). La disopiramida no debe usarse si el QTc basal se prolonga o si aumenta en un 25%, y tampoco deberá probarse con una dosis menor. Se debe prescribir verapamilo, diltiacem o un β-bloqueante junto a la disopiramida, ya que puede acelerar la conducción en el nódulo auriculoventricular (AV). Los efectos secundarios anticolinérgicos de la disopiramida, como estreñimiento, boca seca y retención urinaria, pueden limitar su uso, especialmente en ancianos. En un estudio multicéntrico en MCH, el 7% de los casos suspendió la administración de disopiramida debido a esos efectos secundarios.[5]

En los pacientes con OTSVI importante en reposo o provocada e intolerancia al esfuerzo moderada o grave que es resistente al tratamiento médico debería valorarse la miectomía quirúrgica.[3] El abordaje quirúrgico actual consiste en resecar una sección rectangular del músculo del tabique (en canalón) desde la base a la zona media del ventrículo, con lo que se incrementa la superficie del tracto de salida del VI y disminuye el MSA (fig. 17-1). Normalmente, se escinden menos de 10 g de tejido muscular pero para aliviar la OTSVI deberá incluir la zona de contacto mitral-septal.[6] A diferencia del canalón muscular rectangular que describieron Morrow et al.,[6a] algunos cirujanos proponen ampliar el canalón de la miectomía hacia la punta, donde la forma del canalón es más ancha que en la base del corazón.[6] La obtención en el intraoperatorio

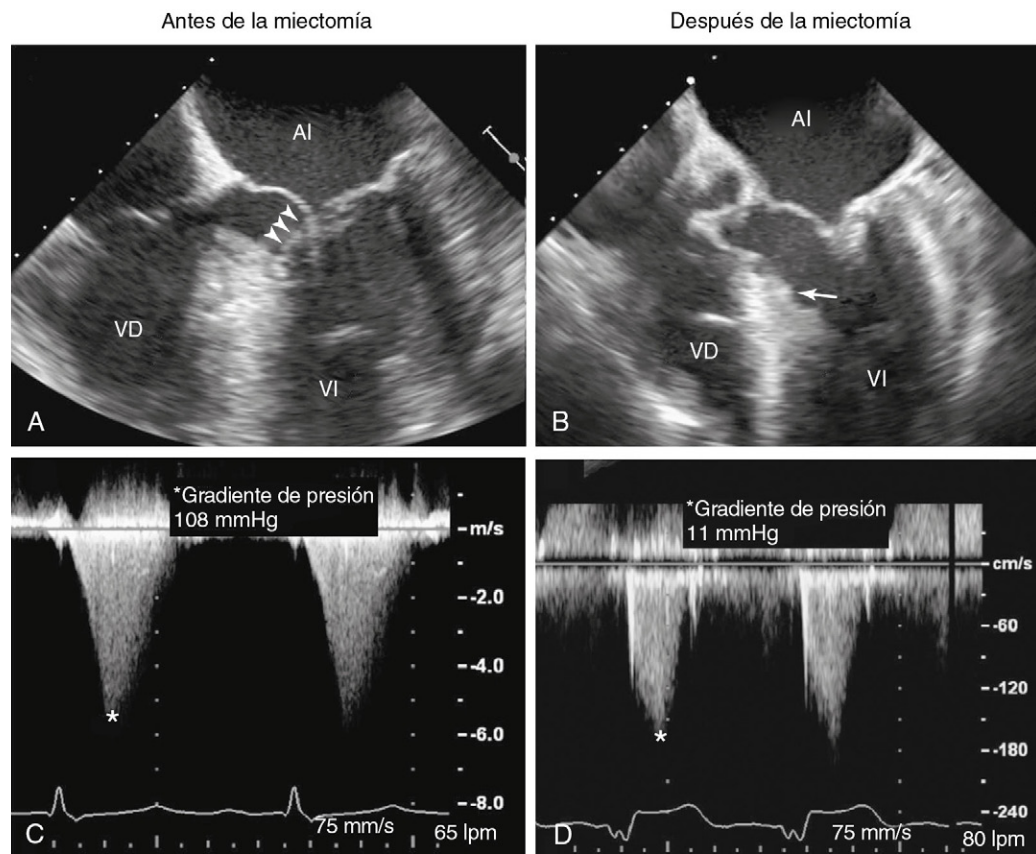


FIGURA 17-1 La miectomía elimina eficazmente la obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo *(VI)*. Las imágenes transesofágicas obtenidas en el intraoperatorio demuestran los resultados característicos antes y después de la miectomía. Se muestra el movimiento sistólico anterior de la válvula mitral antes del procedimiento *(puntas de flecha)* y el canalón creado después *(flecha)* en **A** y **B,** respectivamente. Las imágenes correspondientes del Doppler espectral en **C** y **D** demuestran la resolución de una parte importante de la obstrucción. *AI,* aurícula izquierda; *VD,* ventrículo derecho.

de una ecocardiografía transesofágica (ETE) se ha convertido en una práctica estándar en todas las miectomías. En una serie retrospectiva se demostró que la ETE intraoperatoria alteraba la intervención quirúrgica en el 9 al 20% de los casos, a menudo al detectarse una obstrucción residual que requería aumentar la miectomía.[7]

La insuficiencia mitral asociada a la OTSVI se debe al MSA y a la coaptación incompleta de las valvas mitrales anterior y posterior, lo que da lugar a una regurgitación en dirección posterior cuya intensidad corresponde a la magnitud de la obstrucción en el tracto de salida. La miectomía septal sola, es decir, *sin* cirugía de la válvula mitral, resolverá correctamente la insuficiencia mitral secundaria a la OTSVI (fig. 17-2).[8] Por el contrario, aproximadamente el 10% de los casos de MCH con insuficiencia mitral tienen una anomalía estructural del aparato mitral, como un prolapso de la válvula mitral, por ejemplo, que hace que el chorro regurgitante se dirija en dirección central o anterior. A menudo, estos casos necesitan la reparación o sustitución de la válvula mitral. Las anomalías del aparato submitral, incluidas la inserción u orientación anómala del músculo papilar, se detectan en el 10 al 20% de los casos y pueden requerir una intervención quirúrgica, como la miectomía ampliada o la reorientación del músculo papilar.[9] La *sustitución* valvular se necesita en pocas ocasiones para corregir las anomalías del aparato mitral.

En estos momentos, la miectomía realizada en centros de referencia con gran experiencia consigue eliminar la OTSVI y mejorar los síntomas en la inmensa mayoría de los casos (tabla 17-1).[10-12] La intolerancia grave a un esfuerzo después de la miectomía es poco frecuente (<20%) y se asocia a edad avanzada y sexo femenino, sin OTSVI residual.[10] En la era moderna la muerte en el perioperatorio también es poco frecuente (<2%). El riesgo de bloqueo AV en el postoperatorio que requiere la estimulación permanente con marcapasos es del 5 al 10%. Como la mayoría de los pacientes desarrollará el bloqueo de rama izquierda (BRI) después de la miectomía, el riesgo de bloqueo AV completo es mucho mayor en pacientes con *bloqueo de rama derecha* (BRD) en el preoperatorio. La supervivencia tardía después de la miectomía es buena, y parecida a la encontrada en personas de edad comparable sin MCH.[12] Los factores de riesgo de los episodios cardiovasculares tardíos después de la miectomía son una edad avanzada, presencia de enfermedad arterial coronaria concomitante, sexo femenino, fibrilación auricular en el preoperatorio y aumento de tamaño auricular.[10]

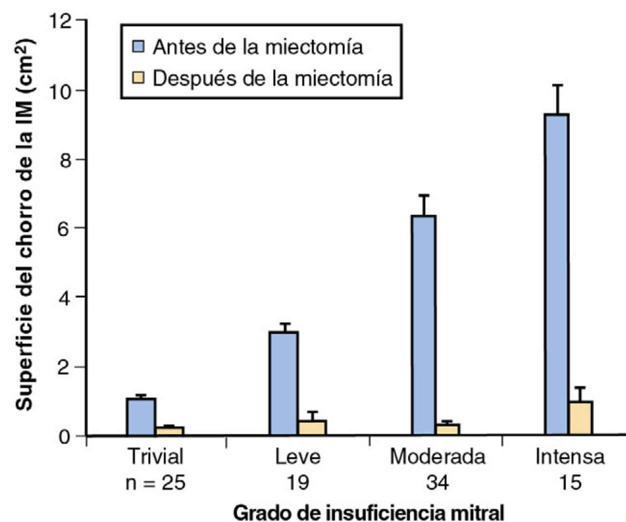


FIGURA 17-2 La insuficiencia mitral causada por la obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI) mejora con la miectomía. Con independencia de su intensidad, la insuficiencia mitral *(IM)* asociada a la OTSVI mejora con la miectomía y no se necesita la reparación o sustitución de la válvula mitral. El movimiento sistólico anterior de las valvas mitrales puede provocar una coaptación incompleta de las valvas anterior y posterior y provoca un chorro regurgitante en dirección posterior. *(Tomado de Yu EH, Omran AS, Wigle ED, et al. Mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: relationship to obstruction and relief with myectomy.* J Am Coll Cardiol *2000;36[7]:2219-2225.)*

La ASA es un abordaje menos invasivo para la reducción septal y alivia con éxito la OTSVI en pacientes seleccionados (tabla 17-2). Consiste en administrar selectivamente etanol concentrado (1 a 3 ml) en la arteria perforante del tabique, con lo que se provoca un infarto y el adelgazamiento del miocardio obstructivo. La anatomía coronaria no es siempre idónea para permitir la ASA,[13] y una técnica incorrecta en ese caso puede resultar ineficaz o incluso puede provocar un infarto no deseado en el ventrículo derecho o en los músculos papilares, con

TABLA 17-1 Resultados de la miectomía quirúrgica en series contemporáneas seleccionadas

REFERENCIA	N	EDAD (AÑOS)	OTSVI (mmHg, media ± DE)		MORTALIDAD OPERATORIA (%)	Supervivencia (%)			REINTERVENCIÓN (%)	MPP (%)
			ANTES	DESPUÉS		1 AÑO	3 AÑOS	5 AÑOS		
11	323	50 ± 14	68 ± 43	17 ± 11	0	99	98	96	3	7,9
10	338*	47 ± 14	66 ± 32	†	1,5	98	95	83	ND	6
12	289	45 ± 19	67 ± 41	3 ± 8	0,8	98	ND	96	ND	ND

Salvo cuando se indique lo contrario, los resultados se refieren a pacientes que se someten a la miectomía sola.
DE, desviación estándar; *MPP,* necesidad de implantación de un marcapasos permanente en el postoperatorio; *ND,* no descrito; *OTSVI,* obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo.
*249 casos sometidos a miectomía sola, 89 como parte de un procedimiento quirúrgico combinado.
†En el 98% no se midió el gradiente postoperatorio.

TABLA 17-2 Resultados de la ablación del tabique con alcohol en series contemporáneas seleccionadas

REFERENCIA	N	EDAD (AÑOS)	ETANOL (ML)	OTSVI (mmHg)		MORTALIDAD DEL PROCEDIMIENTO (%)	FV/TV INTRAHOSPITALARIA (%)	SUPERVIVENCIA A 1 AÑO (%)	MPP (%)
				ANTES	DESPUÉS				
16	138	64 ± 21	1,8 ± 0,5	80 ± 50	10 ± 19	1,4	0,7	93,5	20
88	91	54 ± 15	3,5 ± 1,5	92 ± 25	8 ± 17	2,2	4,4	ND	4
89	329*	58 ± 15	0,8 ± 0,4	72 ± 43	16 ± 22	0,6	ND	ND	ND
90	629	54 ± 15	2,6 ± 1	77 ± 31	26 ± 27	1	ND	97	8,2
18	279	59 ± 14	2,2 ± 0,8	58†34,89	12†8,24	0,3	2,8	97	20

Los valores son media ± desviación estándar, salvo cuando se indique lo contrario.
FV, fibrilación ventricular; *MPP,* necesidad de implantación de un marcapasos permanente en el postoperatorio; *ND,* no descrito; *OTSVI,* obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo; *TV,* taquicardia ventricular.
*La cohorte recibió tratamiento simultáneamente con una inyección de etanol en dosis más baja.
†Mediana y rango intercuartílico.

resultados funestos. La utilización de la ecocardiografía con contraste durante el procedimiento modifica el desarrollo del procedimiento en el 15 al 20% de las ASA, motivando su terminación (6%) o cambiando el vaso objetivo (11%).[14] El grosor del tabique debería ser al menos de 15 mm para prevenir la rotura yatrógena del tabique ventricular. Los pacientes con obstrucción mediocavitaria no se benefician de la ASA.

De manera parecida a la miectomía, la ASA consigue una reducción importante de la OTSVI (v. tabla 17-2) y de los síntomas en la mayoría de los casos. En un metaanálisis de 42 estudios con 2.959 pacientes sometidos a ASA, los gradientes en reposo y provocados se redujeron desde 65 a 16 mmHg y desde 125 a 32 mmHg, respectivamente.[15] Aunque la OTSVI mejora inmediatamente después de la ASA, el beneficio máximo no se consigue hasta que se produzca el adelgazamiento adecuado del segmento infartado, normalmente después de varias semanas. Cuando se realiza en centros con experiencia, menos del 20% de los pacientes queda con una OTSVI importante después de este procedimiento.[16] Los factores predictivos del fracaso del procedimiento a largo plazo son la inexperiencia del operador, OTSVI inmediata después del procedimiento de 25 mmHg o mayor y una creatina cinasa máxima baja después del procedimiento.[13,17] La reducción de la OTSVI se traduce en mejoría de los síntomas, ya que la mayoría de los pacientes tiene una clase I o II de la New York Heart Association (NYHA) después de la ASA.[15,16] En una serie de varios centros escandinavos se redujo el porcentaje de pacientes que tenían intolerancia grave a los esfuerzos (clase III o IV de la NYHA), desde el 94% antes de la ASA al 21% al año de seguimiento.[18] Los síntomas persistentes después de la ASA pueden reflejar una OTSVI persistente, pero es más probable que sean consecuencia de enfermedades cardiopulmonares concomitantes.[18] Aproximadamente el 2% de los casos que se someten a una ASA fallecerá en un plazo de 30 días y del 2 al 4% será reanimado debido a taquiarritmias ventriculares. Es frecuente que los pacientes que fallecen durante o inmediatamente después de la ASA están muy graves antes del procedimiento.[16] El bloqueo AV que requiere la estimulación permanente con marcapasos complica del 10 al 20% de estos procedimientos y es frecuente que después se desarrolle un BRD. Por lo tanto, los pacientes con BRI preexistente necesitan con mayor frecuencia el marcapasos. La disección de la arteria coronaria, el taponamiento pericárdico y la rotura yatrógena del tabique ventricular son complicaciones poco frecuentes de la ASA (menos del 2% de los casos). Las complicaciones tardías son relativamente poco frecuentes, si bien el riesgo asociado de arritmias ventriculares y de muerte súbita es motivo de debate.[19]

También sigue siendo motivo de controversia saber si se debe plantear la miectomía o la ASA como método preferido en pacientes con OTSVI y síntomas resistentes al tratamiento médico.[20,21] Es improbable que se lleven a cabo estudios controlados prospectivos en los que se comparen la eficacia y la seguridad de la miectomía quirúrgica frente a la ASA. Por lo tanto, las comparaciones se basan en análisis retrospectivos, que están sujetos a un sesgo de selección considerable. En un metaanálisis se han comparado la ASA con la miectomía, sin encontrarse diferencias significativas en la clase funcional de la NYHA o la mortalidad después de la intervención.[22] En el documento de consenso de la American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) sobre MCH se recomienda la miectomía quirúrgica como el tratamiento de elección en pacientes con MCH obstructiva resistente al tratamiento médico. No obstante, la ASA supera con mucho la miectomía y la costumbre es muy variable en cada centro. Por último, la preferencia del paciente es a menudo el principal factor que orienta la decisión, y el personal sanitario debería informar correctamente a los pacientes sobre los méritos relativos de cada procedimiento.[20,21] No obstante, algunos factores específicos del paciente constituyen indicaciones absolutas o relativas para la miectomía con respecto a la ASA, o viceversa. La miectomía debería realizarse cuando se necesita una cirugía simultánea, como un injerto de derivación arterial coronaria (IDAC) o la reparación de la válvula mitral. La miectomía quirúrgica también es el método preferido cuando la anatomía coronaria no es idónea para la ASA, en caso de hipertrofia grave (tabique interventricular [TIV] > 30 mm), anomalías de músculos papilares o patrones de hipertrofia poco frecuentes. Además, la mayoría de los expertos coincide en señalar que la miectomía quirúrgica es la mejor opción para los pacientes jóvenes. Como alternativa, se debería usar el asa en los pacientes con enfermedades asociadas a un riesgo quirúrgico alto.

La estimulación ventricular con marcapasos se mostró prometedora en un primer momento para reducir la OTSVI en estudios de pequeño tamaño. En el estudio Multicenter Pacing Therapy (M-PATHY), 44 pacientes resistentes al tratamiento médico con un gradiente en reposo en el tracto de salida de 50 mmHg o mayor se sometieron a la implantación de un marcapasos bicameral.[23] En este estudio aleatorizado, cruzado y doble ciego, la estimulación con marcapasos no mejoró la capacidad

de ejercicio o los síntomas. La intensidad de la obstrucción mejoró después de 3 meses de estimulación con marcapasos (76 ± 32 frente a 48 ± 32 mmHg; $P < 0{,}001$), pero la reducción del gradiente no se correlacionó con la mejoría de los síntomas o de la capacidad de ejercicio. Por tanto, no se recomienda implantar un marcapasos como tratamiento sistemático de la obstrucción sintomática en el tracto de salida.[24] No obstante, se puede considerar estudiar la estimulación con marcapasos si existe otra indicación para el marcapasos (p. ej., el bloqueo cardíaco) y los síntomas son resistentes. En esta indicación, se aconseja que el retraso AV sea suficiente para permitir la sincronía AV a la vez que se aumenta al máximo posible la intensidad de la estimulación ventricular con marcapasos.

Tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica no obstructiva

Los pacientes con MCH no obstructiva pueden presentar una intolerancia muy importante relacionada con la disfunción diastólica o la isquemia microvascular. Son pocos los tratamientos que se han estudiado sistemáticamente en la MCH no obstructiva, aunque los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiacem) y los β-bloqueantes son los tratamientos empíricos de primera línea. En la MCH no obstructiva se utilizan diuréticos cuando son necesarios sin un riesgo excesivo de compromiso hemodinámico, al contrario de lo que sucede en la OTSVI, en la que la obstrucción puede empeorar a corto plazo cuando se reduce la precarga.[3] En un estudio cruzado y doble ciego de pequeño tamaño con 16 pacientes con síntomas leves y MCH predominantemente no obstructiva ni nadolol ni verapamilo pudieron mejorar la capacidad de ejercicio ni el consumo de oxígeno en comparación con placebo, si bien se apreció una tendencia a la mejoría de los síntomas con el tratamiento farmacológico.[25]

La utilización anómala de la energía en el miocardio es una característica importante de la MCH que está presente al inicio del proceso de la enfermedad y representa un objetivo nuevo del tratamiento.[26] Un fármaco que mejora la utilización de oxígeno en el miocardio y que mejora la fracción de eyección y la calidad de vida en la IC[27] es la perhelixina, que se analizó en un estudio doble ciego y controlado con placebo de 46 pacientes con MCH no obstructiva logrando una mejoría significativa de la clasificación funcional de la NYHA, de los síntomas y de la capacidad de ejercicio.[28] Esos cambios se asociaron a la mejoría del control energético del miocardio (evaluado mediante espectroscopia con resonancia magnética [RM] con ^{31}P) y de la función diastólica (evaluada mediante angiografía con radionúclidos). Aunque esos resultados son prometedores, la perhelixina no ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. debido a las dudas que plantea la toxicidad hepática.

Aproximadamente el 5% de los pacientes desarrollará una MCH terminal, caracterizada por el descenso de la fracción de eyección VI con o sin remodelación dilatada.[29] La supervivencia se reduce sustancialmente en la MCH terminal y, aunque no se ha estudiado el tratamiento médico en esta población, se aconseja administrar los tratamientos convencionales de la IC con fracción de eyección reducida[2,30] (β-bloqueantes, inhibidores de la ECA y antagonistas de la aldosterona) y retirar el verapamilo, el diltiacem y la disopiramida. Las directrices de consenso aún no explican si es adecuado el tratamiento con resincronización cardíaca en la MCH terminal.

El trasplante cardíaco es una opción en pacientes con IC resistente al tratamiento o arritmias intratables. Los datos de registros han demostrado que los pacientes trasplantados tienen una supervivencia a largo plazo favorable, pero esperan más tiempo para el trasplante que los pacientes sin MCH.[31] Los pacientes con MCH no se incluían en los estudios esenciales de dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI) para la IC avanzada, aunque la viabilidad de los DAVI se ha demostrado en una serie pequeña de pacientes con MCH terminal.[32]

Prevención de la muerte súbita cardíaca en la miocardiopatía hipertrófica

La causa principal de muerte súbita cardíaca (MSC) en jóvenes es la MCH. Las taquiarritmias ventriculares explican estos episodios y son impredecibles. No obstante, la MSC afecta solo a una minoría de pacientes con MCH y la supervivencia global es parecida en los pacientes diagnosticados en la edad adulta y en los sujetos de edad comparable sin MCH.[33]

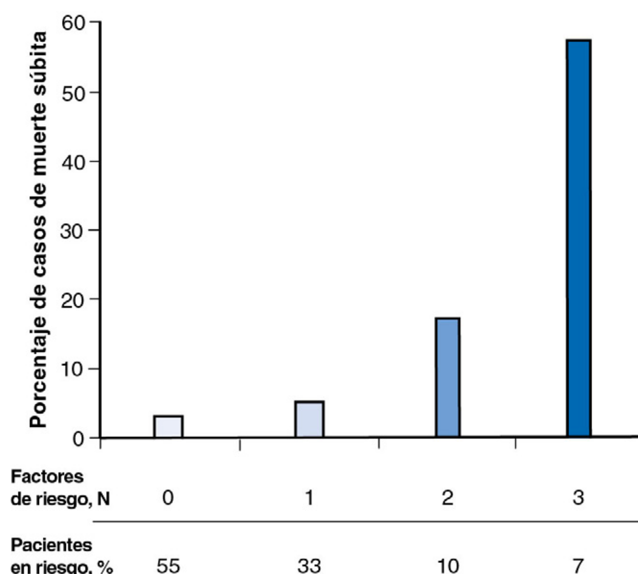


FIGURA 17-3 Los factores de riesgo de muerte súbita en la miocardiopatía hipertrófica aumentan el riesgo acumulado de forma aditiva. El riesgo de muerte súbita cardíaca aumentó con el número de factores de riesgo, si bien la proporción de pacientes con varios factores de riesgo fue baja. Los factores de riesgo consisten en respuesta anómala de la presión arterial al ejercicio, taquicardia ventricular no mantenida, síncope, hipertrofia masiva (>30 mm) y antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca. *(Modificado de Elliot PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high-risk patients.* J Am Coll Cardiol *2000;36[7]:2212-2218.)*

Los pacientes con riesgo se pueden identificar mediante una evaluación exhaustiva de los factores de riesgo de MSC conocidos, que son: 1) el síncope de causa no explicada; 2) los antecedentes familiares de MSC; 3) la imposibilidad de aumentar la presión arterial sistólica en 20 mmHg o más con ejercicio; 4) la taquicardia ventricular (TV) no mantenida, y 5) un grosor máximo de la pared de 30 mm o más.[33] De ellos, el síncope de causa no explicada y los antecedentes familiares de muerte súbita comportan el máximo valor pronóstico. La presencia de varios factores de riesgo identifica a los pacientes de riesgo más alto (fig. 17-3).[34] Aún se desconocen las implicaciones pronósticas de varios factores de riesgo emergentes, como la remodelación terminal,[29] un realce tardío extenso en la RM cardíaca,[35] el genotipo,[36] posiblemente, la OTSVI[37] y un fraccionamiento del electrograma ventricular estimulado.[38] La estimulación ventricular programada (estudio electrofisiológico [EF]) no es predictiva y, por lo tanto, no se recomienda para la estratificación del riesgo.[33] No se han realizado estudios controlados sobre las estrategias de prevención de la MSC en la MCH, pero se debe aconsejar a todos los pacientes que eviten las actividades que parecen aumentar el riesgo de MSC, como los deportes de competición y el entrenamiento deportivo de alto nivel.[2] Sin embargo, no se prohíbe la actividad física rutinaria. Asimismo, se aconseja utilizar un desfibrilador automático implantable (DAI) en todos los pacientes con antecedentes de MSC reanimada o TV sostenida. El tratamiento con un DAI es una opción para la prevención primaria de la MSC en pacientes considerados de alto riesgo basado en la presencia de uno o más factores de riesgo conocidos.[24] No hay un tratamiento médico demostrado para la prevención de la MSC en la MCH. En las directrices de consenso se recomienda administrar amiodarona en pacientes de riesgo alto de MSC que no son candidatos a un DAI.[39] La combinación de la cartografía epicárdica y endocárdica con la ablación también se ha usado en casos seleccionados de MCH para tratar la TV monomorfa resistente.[40]

Tratamiento de la fibrilación auricular en la miocardiopatía hipertrófica

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia frecuente en los pacientes con MCH, con una prevalencia global calculada cercana al 20%. En algunos casos, el desarrollo de la FA empeora significativamente los síntomas por la pérdida de la sincronía AV o por el aumento de la frecuencia ventricular. En estas condiciones, no se ha probado específicamente la estrategia de control de la frecuencia cardíaca frente

al tratamiento del ritmo, pero en algunos casos seleccionados puede ser útil restaurar el ritmo sinusal.[3] En la MCH se han estudiado fármacos como la amiodarona y la disopiramida, ambos con un perfil de seguridad aceptable en esos pacientes.[41] Como la disopiramida puede aumentar la conducción en el nódulo AV y acelerar la respuesta ventricular a la FA deberá usarse junto al verapamilo, el diltiacem o un β-bloqueante. Por otro lado, se desconoce la función del tratamiento no farmacológico de la FA, como un procedimiento quirúrgico Maze o la ablación mediante radiofrecuencia (RFA), en la MCH.

Según estudios de cohortes de gran tamaño, los pacientes con MCH tienen un riesgo anual de sufrir un accidente cerebrovascular y episodios de embolia arterial de aproximadamente el 1% y la presencia de la FA aumenta ese riesgo hasta en 18 veces.[42] Las estrategias convencionales de valoración del riesgo de accidente cerebrovascular y del tratamiento antitrombótico para la FA, como la puntuación $CHADS_2$, no se desarrollaron pensando en pacientes con MCH[41,43] y en las recomendaciones de las directrices de consenso se propone la anticoagulación de los pacientes con MCH y FA persistente o permanente. La anticoagulación en caso de FA paroxística debe valorarse cuando el riesgo de tromboembolia está aumentado por otros factores.[41]

Detección sistemática de los familiares de riesgo de miocardiopatía hipertrófica

Se debe descartar la presencia de una HVI en todos los familiares de primer grado de los pacientes con MCH, utilizando la ecocardiografía transtorácica y un ECG de 12 derivaciones. La presencia de una hipertrofia leve (TIV ≥ 13 mm o puntuación Z ≥ 2 en niños) es suficiente para establecer el diagnóstico de MCH, teniendo en cuenta que los resultados del ECG, que pueden ser inespecíficos, en particular el aumento de voltaje del QRS, se pueden utilizar como apoyo o confirmación.[43a] Como la enfermedad no siempre se desarrolla hasta edades avanzadas, la detección sistemática debe realizarse constantemente a partir de la infancia, pero especialmente durante la adolescencia y el inicio de la edad adulta, cuando es más frecuente el desarrollo del fenotipo evidente.[44] Se recomienda el estudio genético porque puede simplificar las evaluaciones familiares al identificar el riesgo de una forma definitiva y limitar las evaluaciones clínicas a los casos que sean realmente necesarios.[44] En el 50% de pacientes con MCH se puede identificar una mutación patógena en los sarcómeros, por lo que debería obtenerse la secuencia completa del panel de genes de sarcómeros en el probando al tratarse de mutaciones patógenas que normalmente son «privadas» o exclusivas de una familia. Si se detectan en el probando se puede estudiar en los demás familiares la presencia de la misma mutación, con el seguimiento clínico de los portadores. El tratamiento clínico de los portadores asintomáticos de mutaciones que (aún) no han desarrollado la HVI está pendiente de definir. Las anomalías de la función miocárdica se pueden demostrar en los portadores de mutaciones preclínicas, incluidos las anomalías de la función diastólica, el aumento de la fibrosis miocárdica y las alteraciones del consumo energético.[45] A pesar de todo, actualmente no hay un tratamiento médico indicado en esta población y ni es obligado abandonar los deportes de competición.[46]

Miocardiopatías restrictivas e infiltrantes

Las miocardiopatías restrictivas (MCR) son un tipo menos frecuente de enfermedad del músculo cardíaco y se clasifican en general en aquellas que afectan al miocardio, como la MCR primaria y las secundarias a amiloidosis, sarcoidosis y hemocromatosis, y aquellas que afectan al endocardio, como la fibrosis endomiocárdica (cuadro 17-1).[47,48] La MCR debe diferenciarse de la pericarditis constrictiva, para lo cual son útiles la tomografía computarizada (TC), la RM y los estudios hemodinámicos invasivos.[48]

Miocardiopatía restrictiva idiopática

La patogenia de la MCR idiopática es desconocida en estos momentos y existe una forma familiar extraordinariamente poco frecuente. La biopsia endomiocárdica es útil para excluir las causas secundarias de enfermedad infiltrante o restrictiva, pero los resultados pueden no ser diagnósticos debido al error de muestreo o a la presencia de una fibrosis terminal. El tratamiento médico consiste en diuréticos para controlar los síntomas de IC diastólica, tratamiento de las arritmias supraventriculares y marcapasos en caso de bloqueo AV de alto grado. El trasplante cardíaco es necesario a menudo cuando el cuadro evoluciona a IC de clase IV de la NYHA. El análisis multifactorial ha identificado el sexo masculino, el aumento de tamaño importante de la aurícula izquierda, edad mayor de 70 años y clase funcional más alta de la NYHA como los factores predictivos de una mala supervivencia en los adultos.[48] No obstante, la enfermedad hepática terminal puede ser consecuencia de una IC derecha de larga evolución y es el factor que impide el trasplante cardíaco, lo que pone de manifiesto la importancia de la identificación precoz de los pacientes que se beneficiarán de ese procedimiento antes del desarrollo de la cirrosis cardíaca. En un estudio retrospectivo la fibrosis hepática fue más frecuente en la IC terminal en presencia de insuficiencia renal, insuficiencia tricuspídea o anomalías en las pruebas hepáticas.[49]

Cuadro 17-1 Etiología de las miocardiopatías restrictivas

Enfermedades del miocardio

No infiltrantes

Restrictiva idiopática
Esclerodermia
Seudoxantoma elástico
Miocardiopatía diabética
Miocardiopatía mitocondrial

Infiltrante

Amiloidosis*
Sarcoidosis*
Enfermedad de Gaucher*
Enfermedad de Hunter/Hurler*

Tesaurismosis

Hemocromatosis*
Enfermedad de Fabry*
Enfermedad de Danon
Mutaciones *PRKAG2*†
Glucogenosis*

Enfermedades del endocardio

Fibrosis endomiocárdica
Síndrome hipereosinófilo*
Cardiopatía carcinoide*
Tumores metastásicos
Lesión por radiación
Efectos secundarios de fármacos (antraciclina, serotonina, ergotamina, busulfano)

*Existe un tratamiento específico para la enfermedad.
†*PRKAG2* codifica la subunidad γ de la proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina.
Modificado de Kushwaha S, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997;336[4]:267-276.

Amiloidosis cardíaca

La amiloidosis (AL) primaria es responsable del 85% de los casos de AL cardíaca y se asocia al depósito de cadenas ligeras monoclonales de inmunoglobulinas κ o λ. La forma autosómica dominante de AL se debe al depósito de la proteína relacionada con transtiretina mutada ($ATTR_m$),[50,51] mientras que la AL cardíaca senil (ACS) es consecuencia del depósito de péptido natriurético auricular o de la proteína relacionada con transtiretina natural ($ATTR_{wt}$).[51] La mayoría de los casos solicita asistencia con signos y síntomas de IC derecha. También es frecuente encontrar hipotensión ortostática y síncope. La ACS es habitualmente asintomática, si bien la IC es la forma de presentación más frecuente cuando aparecen los síntomas.

Es fundamental llegar al diagnóstico mediante el estudio de los tejidos y determinar el tipo de amiloide antes de iniciar el tratamiento. Aunque la biopsia endomiocárdica es la técnica más sensible, es frecuente empezar por biopsias tisulares menos invasivas, como la aspiración de la grasa abdominal o la biopsia rectal. La electroforesis de las proteínas séricas demostrará la presencia del componente M solo en el 50% de los casos de amiloide AL. De hecho, la presencia de paraproteínas monoclonales en suero u orina es muy indicativa de amiloide AL pero no establece el diagnóstico definitivo. La electroforesis mediante inmunofijación

del suero o la orina es más sensible y, por tanto, es el método preferido para detectar las cadenas ligeras anómalas. La AL familiar se confirma normalmente mediante el estudio genético. Los resultados de la RM indican la presencia de la AL cardíaca y pueden usarse para la detección sistemática inicial de los familiares.[52]

El tratamiento se debe centrar en dos aspectos: 1) tratamiento sintomático general del cuadro cardíaco, y 2) tratamiento específico para reducir el depósito de amiloide en el futuro.[50,51] El tratamiento y el pronóstico difieren en función del tipo de AL, pero los diuréticos son el pilar del tratamiento de la IC. Se necesitan dosis altas o administración intravenosa cuando la ascitis es intensa o en presencia de hipoalbuminemia, como consecuencia del síndrome nefrótico concomitante. Los derrames pleurales recurrentes pueden hacer necesario repetir la toracocentesis o incluso una pleurodesis. Los inhibidores de la ECA y los antagonistas del receptor de angiotensina no se toleran bien, incluso en dosis bajas, debido a la hipotensión ortostática.[50,51] No disponemos de datos sobre la eficacia del bloqueo β en la supervivencia de la AL, pero estos fármacos también se toleran mal porque se reduce la frecuencia cardíaca con un volumen por latido fijo. Los antagonistas del calcio están contraindicados debido a sus efectos inótropos negativos. Las fibrillas del amiloide se unen directamente a la digoxina y pueden aumentar la susceptibilidad a sus efectos secundarios. La administración de dopamina en dosis renales (1 a 3 μg/kg) es un adyuvante útil para el tratamiento del anasarca[51] y la amiodarona es útil para mantener el ritmo sinusal cuando los síntomas empeoran durante las crisis de FA.

La anticoagulación está indicada en pacientes con FA paroxística o permanente, ya que el riesgo de trombos intracardíacos es alto.[50,53] No obstante, hay que saber que la AL se puede asociar a infiltrado vascular y coagulopatía, por lo que existe un aumento teórico del riesgo de hemorragia. Se desconoce la importancia de la anticoagulación en los pacientes en ritmo sinusal. La insuficiencia contráctil y la disfunción diastólica de las aurículas, incluso en presencia de ritmo sinusal, se asocian al aumento del riesgo de formación de trombos en esas cavidades. La anticoagulación se recomienda a menudo cuando se observa una onda A transmitral pequeña (<20 cm/s) en el ECG.[53] La ETE puede demostrar la presencia de trombos en la orejuela auricular izquierda o la presencia de un contraste del eco espontáneo en esa zona.[53] La implantación de un marcapasos bicameral está indicada en el bloqueo AV de alto grado o en casos de ritmos bradicárdicos sintomáticos, mientras que no se ha demostrado que el uso de un DAI prolongue la supervivencia. La muerte es consecuencia habitualmente de la disociación electromecánica o de un IC progresiva.[54]

El tratamiento definitivo de la AL tiene como objetivo eliminar la producción de la proteína anómala. El tratamiento de referencia de los pacientes con amiloide cardíaco ha consistido tradicionalmente en una combinación de melfalán y prednisona, si bien la remisión completa es poco frecuente. La supervivencia es mejor cuando se demuestra una reducción importante de las cadenas ligeras libres circulantes.[55] Un régimen de melfalán oral «continuo» puede ser algo más favorable que los regímenes con melfalán y prednisona «en pulsos» en caso de enfermedad cardíaca grave, si bien la mediana de supervivencia sigue cayendo a los 6 meses.[50] Los protocolos con melfalán y dexametasona han ido reemplazando a los regímenes de melfalán-prednisona por vía oral en dosis bajas en la AL cardíaca, ya que se han obtenido tasas de respuesta global del 67% con ciclos cortos de melfalán oral (0,25 mg/kg al día en los días 1 a 4 cada 28 días) combinados con dexametasona (40 mg/día en una pauta similar), describiéndose remisiones completas durante 3 años.[56] No obstante, la inmensa mayoría de estos pacientes no tienen afectación cardíaca avanzada. Se están evaluando diversas pautas de quimioterapia, por ejemplo con talidomida, lenalidomida, rituximab y bortezomib, solos o en combinación.[57] Por desgracia, la afectación cardíaca grave es una contraindicación para la administración de varios de estos fármacos nuevos.

El trasplante cardíaco se realiza en pocas ocasiones porque existe un depósito importante del amiloide en otros órganos. En una serie de casos inicial de pequeño tamaño se demostró que el amiloide AL recurría en el corazón del donante y se obtenían tasas inaceptables de supervivencia a corto plazo.[58] Más recientemente se ha realizado un trasplante cardíaco secuencial seguido por el trasplante autólogo de células madre en un pequeño número de pacientes muy seleccionados en centros de referencia.[59,60] Los candidatos ideales son los pacientes más jóvenes con síntomas de IC, pero con función renal, digestiva y autónoma conservada. Después del trasplante se utiliza el tratamiento inmunodepresor habitual. Entre 6 y 12 meses después del trasplante cardíaco de éxito se administra melfalán en dosis altas mioablativas seguido por la infusión de células madre autólogas, con una mediana de supervivencia de 75,5 meses, sobreviviendo más del 70% de los casos 5 años después del trasplante.[59]

Los pacientes con $ATTR_m$ normalmente tienen una afectación cardíaca menos intensa, y el trasplante de hígado es curativo en la mayoría de los casos.[51] El trasplante cardíaco en el amiloide con $ATTR_m$ es necesario en pocas ocasiones, pero se realiza con éxito. Hay en marcha algunos estudios clínicos para evaluar tratamientos nuevos que estabilicen la $ATTR_m$ y prevengan el depósito de más amiloide.[61]

Sarcoidosis cardíaca

Las manifestaciones clínicas de la sarcoidosis cardíaca dependen de la localización y de la extensión de la inflamación granulomatosa. El corazón está afectado en el 25% de los casos de sarcoidosis generalizada.[62] La afectación del miocardio es poco frecuente cuando no hay síntomas cardíacos, que son consecuencia de la infiltración del sistema de conducción o del miocardio. Los pacientes pueden presentarse con arritmias o con bloqueo cardíaco con función ventricular normal, o bien con IC consecuencia de la miocardiopatía dilatada o restrictiva.[48,62] La muerte súbita es una forma de presentación poco frecuente, pero temida.

La evaluación cardíaca debería comenzar con una anamnesis detallada, exploración física, ECG y ecocardiografía. Cuando la sospecha inicial de sarcoidosis cardíaca es baja y la primera evaluación es normal se recomienda el seguimiento periódico clínico y ECG.

Cuando la evaluación inicial apunta a una sarcoidosis cardíaca, muchos médicos pasarán directamente a obtener la biopsia endomiocárdica.[62,63] Aunque la biopsia es la prueba de referencia para confirmar la sarcoidosis miocárdica, su sensibilidad es mala, del 10 al 50% dependiendo de la presentación clínica y del número de muestras obtenidas, y no siempre es capaz de diferenciar una sarcoidosis cardíaca de una miocarditis de células gigantes, cuyo pronóstico es mucho peor.[63] En las directrices actuales del ACC/American Heart Association (AHA) se propone la biopsia como una recomendación 2B, que debe plantearse cuando la IC dura más de 3 meses y se asocia a una miocardiopatía dilatada (MCD) y a arritmias ventriculares nuevas o a un bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado.[64,65] Muchos médicos han abandonado la biopsia como técnica de confirmación y, por el contrario, se basan en estudios radiológicos no invasivos para evaluar la afectación cardíaca.

La ecocardiografía puede demostrar una función ventricular normal, una función diastólica anómala, disfunción sistólica global o regional del VI, MCR, formación de aneurismas o derrame pericárdico. Los estudios radiológicos de perfusión miocárdica mediante gammagrafía con talio 201 o tecnecio 99 demuestran defectos reversibles o fijos que corresponden a las anomalías de la microvasculatura coronaria o a la presencia de tejido cicatricial o granulomatoso. Aunque es un procedimiento inespecífico, puede indicar la posible respuesta a los corticoesteroides.[62] Más recientemente, la tomografía por emisión de positrones (PET) con ^{18}F fluorodesoxiglucosa (FDG) ha demostrado su utilidad para el diagnóstico de la sarcoidosis cardíaca,[66] con la ventaja de que permite obtener imágenes de perfusión que facilitan la evaluación de la actividad de la enfermedad, además de verificar visualmente la extensión de la sustitución fibrosa y granulomatosa del miocardio. La RM cardíaca se ha convertido en el procedimiento no invasivo de elección para evaluar los casos de sospecha de sarcoidosis.[62,67] La RM puede demostrar las anomalías segmentarias del movimiento parietal o las regiones de engrosamiento o adelgazamiento focal de la pared. El patrón de realce tardío con gadolinio (LGE) puede representar la combinación de la sustitución fibrosa y granulomatosa, además de la inflamación en curso. En estudios recientes se ha demostrado la relación entre la extensión del LGE y la gravedad de la enfermedad clínica. Los datos de afectación del miocardio en la RM predicen una tasa de episodios adversos 9 veces mayor (17 por año frente a 2%) y un riesgo de muerte cardíaca 11,5 veces mayor (11,5 frente a 1%).[68]

La FDG-PET y la RM cardíaca también son útiles para el seguimiento de la respuesta terapéutica.[69] Si no se dispone de una de estas modalidades radiológicas, se usará la gammagrafía con tecnecio 99m. Se desconoce cuál es el mejor momento para el seguimiento radiológico después de comenzar el tratamiento, pero en general se recomienda un período de 2 o 3 meses.[62,69]

Por otra parte, se recomienda el seguimiento con ECG ambulatorio durante 24 h de los pacientes con sarcoidosis cardíaca para evaluar la extensión de las arritmias ventriculares.[62] El estudio EF se reserva habitualmente para los casos de síncope o taquicardia con complejo ancho.[48,62] Aunque su reproducibilidad es baja, algunos médicos aún proponen el estudio EF para la estratificación del riesgo.[62] Los pacientes con arritmias ventriculares espontáneas o inducibles tienen un riesgo más alto de episodios futuros potencialmente mortales a pesar del tratamiento con β-bloqueantes. En los pacientes que tienen arritmias ventriculares de alto grado demostradas se debe valorar la implantación de un DAI, con independencia de los resultados del estudio EF.[48,62]

TRATAMIENTO

No disponemos de estudios aleatorizados prospectivos que valoren el tratamiento de la sarcoidosis cardíaca. El tratamiento conservador de los pacientes asintomáticos parece justificado, y debe consistir en una evaluación clínica, ECG y ecocardiografía anualmente. La estimulación cardíaca con marcapasos se planteará en los pacientes con bloqueo AV de segundo grado, incluso si están asintomáticos. También se desconoce si esos pacientes también se beneficiarán de la implantación profiláctica del DAI, si bien muchos médicos proponen este abordaje para intentar reducir el riesgo de MSC.[62]

Los corticoesteroides son el pilar del tratamiento de la sarcoidosis.[48,62] Aunque la mayoría de los datos se han obtenido en series de casos retrospectivas de pequeño tamaño, durante el tratamiento con esteroides se ha descrito la mejoría o incluso la resolución completa de los resultados anómalos en la RM, la PET, la ecocardiografía y los estudios de perfusión miocárdica.[62,66,68,69] En los pacientes con MCR no se ha descrito el deterioro de la fracción de eyección durante el tratamiento.[70] Cuando la fracción de eyección es del 30 al 50%, el tratamiento da lugar a menudo a una mejoría significativa de la función ventricular. El tratamiento raras veces tiene éxito cuando la fracción de eyección VI es menor del 30%.[70] La administración de prednisona comienza normalmente en dosis de 30 a 60 mg al día y se va reduciendo con rapidez a lo largo de 3 a 6 meses hasta 5 a 15 mg al día. El tratamiento continúa normalmente durante 6 a 12 meses, aunque algunos investigadores recomiendan el mantenimiento de por vida con dosis bajas para prevenir las recidivas.[70] La vigilancia de las recidivas debe ser estricta cuando se retiran los corticoesteroides y se ha propuesto el seguimiento con estudios de imagen a los 3, 6 y 12 meses y después anualmente.[70] Se han utilizado otros fármacos inmunodepresores, como infliximab, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida y talidomida, en combinación con los esteroides para el tratamiento de la sarcoidosis generalizada, pero la respuesta de la enfermedad cardíaca a algunos de los fármacos nuevos aún es incierta. Aunque las tasas de supervivencia a 5 y 10 años son significativamente mayores en los casos de MCD tratados con inmunodepresión, se desconoce si este abordaje mejora la supervivencia de los pacientes con MCR. En los casos de disfunción sistólica persistente se recomienda el tratamiento farmacológico habitual con inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de angiotensina, diuréticos y β-bloqueantes.

Las arritmias ventriculares de la sarcoidosis cardíaca responden mal al tratamiento antiarrítmico. El tratamiento con DAI está indicado para la prevención secundaria de los supervivientes de muerte súbita o con arritmias ventriculares resistentes que mantienen el riesgo de muerte súbita.[24] Aún no se ha estudiado la función del tratamiento profiláctico con DAI cuando la fracción de eyección es mayor del 35%, pero se puede plantear su implantación cuando el realce tardío con gadolinio es importante, porque el riesgo de muerte súbita es alto.[68] La ablación con catéter puede reducir o eliminar la TV en algunos casos de arritmias ventriculares recurrentes,[71] pero la recurrencia de la misma TV u otra diferente es frecuente.

La cirugía se necesita en ocasiones para corregir la insuficiencia mitral progresiva o para la resección de un aneurisma ventricular en caso de arritmias ventriculares resistentes.[48] El trasplante cardíaco es una opción terapéutica para la miocardiopatía terminal o para las arritmias resistentes y las tasas de supervivencia después del trasplante son mayores que las de otras formas de miocardiopatía.[72] Aunque la sarcoidosis puede recurrir en el aloinjerto, responde muy bien al aumento de la inmunodepresión y no afecta al pronóstico a largo plazo, que puede ser mayor del 80% a los 5 años.[72]

Hemocromatosis cardíaca

La miocardiopatía por sobrecarga de hierro puede presentarse como una disfunción cardíaca sistólica o diastólica.[73,74] La acumulación excesiva de hierro se produce como consecuencia del aumento de la absorción del hierro en el tubo digestivo (hemocromatosis) o de la administración excesiva del hierro exógeno desde los alimentos o a través de transfusiones. La miocardiopatía precoz por sobrecarga de hierro se caracteriza por enfermedad restrictiva, que evoluciona a MCD terminal sin tratamiento.[73,74]

La presentación clínica de la hemocromatosis sistémica consiste en hepatomegalia, anomalías en las pruebas hepáticas y artritis. Predominan los signos de IC derecha. En el ECG se detectan anomalías en el 25 al 65% de los casos de hemocromatosis cardíaca, con alteraciones inespecíficas de la repolarización, voltaje bajo del QRS, retrasos de conducción, FA y bloqueo AV.[73,75] A diferencia de la mayoría de las miocardiopatías infiltrantes, raras veces se observa engrosamiento de la pared del VI en el ECG. La función sistólica se mantiene normal hasta etapas avanzadas de la enfermedad y las mediciones convencionales de la función diastólica en el ECG no son sensibles para detectar la sobrecarga de hierro en sus primeras etapas. La RM cardíaca puede evaluar cuantitativamente el contenido de hierro en el miocardio, ya que los efectos paramagnéticos de ese mineral acortan los tiempos de relajación en T2 y T2*. Los pacientes con disfunción ventricular demuestran una duración de T2* en el miocardio menor de 20 ms.[76] Este parámetro es altamente predictivo en un modelo escalonado del desarrollo posterior de IC, que pocas veces se presenta cuando el T2* es mayor de 10 ms pero aparece en más del 50% de los casos cuando es menor de 8 ms.[76]

El abordaje diagnóstico del paciente con MCR debe incluir un ECG transtorácico, estudios del hierro sérico y RM cardíaca con imágenes T2*. Si se confirma que el T2* es normal (>20 ms), la sobrecarga de hierro es improbable y no es necesario continuar las evaluaciones si se mantiene el riesgo bajo de sobrecarga de hierro.[74]

TRATAMIENTO

El mejor tratamiento para los pacientes asintomáticos identificados mediante la detección genética sistemática sigue sin conocerse. La flebotomía puede reducir la lesión cardíaca y las imágenes de la velocidad de deformación parecen ser una herramienta sensible para la detección precoz de la disfunción contráctil en esta población de riesgo, aunque aún no se han demostrado sus consecuencias.

El tratamiento principal de la hemocromatosis primaria o secundaria debe promover la extracción de hierro del cuerpo.[74] Los pacientes deben eliminar el consumo de alimentos ricos en hierro, como las carnes rojas, reducir la ingesta de alcohol, que aumenta la absorción del hierro, y evitar los comprimidos multivitamínicos que contienen hierro y vitamina C. La flebotomía es el tratamiento de referencia para la hematocromatosis hereditaria y provoca anemia yatrógena al extraer de 200 a 250 mg de hierro por sesión. Al inicio de la enfermedad puede realizarse hasta dos veces a la semana para reducir la ferritina a menos de 20 ng/ml.[74] La frecuencia de la flebotomía de mantenimiento depende del seguimiento de las concentraciones séricas de hierro y ferritina, con el objetivo de mantener la concentración sérica de ferritina por debajo de los 50 ng/ml. Cuando se inicia temprano, la flebotomía puede lograr una vida de una duración normal en los pacientes con enfermedad leve restrictiva y también puede mejorar la función del VI en los casos de enfermedad avanzada.[73-75]

Por otro lado, la quelación del hierro es el pilar del tratamiento de la MCR. Disminuye el exceso de hierro en el miocardio al unirse a dicho metal y excretar el compuesto en orina y bilis. En la clínica, son útiles el principal quelante parenteral del hierro, la deferoxamina, o los quelantes orales como deferiprona o deferasirox. La deferoxamina tiene una afinidad muy alta para unirse al hierro férrico trivalente que se acumula en el tejido miocárdico. La administración subcutánea a largo plazo de este fármaco mejora la supervivencia y disminuye las complicaciones cardíacas en los pacientes con sobrecarga de hierro dependientes de la transfusión con miocardiopatía restrictiva o dilatada.[73] Las dosis intravenosas altas pueden reducir con rapidez las concentraciones de hierro en la enfermedad avanzada, mejoran los valores en T2*, aumentan la fracción de eyección del VI y reducen el volumen y la masa de esta cavidad.[77] La necesidad de la administración intravenosa frecuente y el elevado coste de mantenimiento

contribuyen al mal cumplimiento. La deferiprona oral es más eficaz que la deferoxamina para extraer el hierro del miocardio y el tratamiento combinado con deferoxamina y deferiprona es más eficaz mejorando la función del VI que la administración de ambos fármacos solos.[78,79] Otros fármacos quelantes más modernos (deferitrina, desferritiocina y el ácido hidroxibencil-etilenediamino-diacético) se encuentran en fase de investigación clínica.[78]

El trasplante cardíaco puede plantearse en pacientes que evolucionan desde una forma restrictiva a una fase dilatada con síntomas de IC avanzada. Las enfermedades cardíaca y hepática avanzadas hacen necesario en algunos casos el trasplante combinado de corazón e hígado. Las tasas de supervivencia actuariales a 10 años del trasplante cardíaco aislado son del 50%.[80] En casos aislados se necesita un marcapasos para tratar las bradiarritmias sintomáticas o la enfermedad del sistema de conducción.

Tesaurismosis miocárdicas

ENFERMEDAD DE FABRY

La enfermedad de Fabry es un trastorno autosómico ligado al cromosoma X que se produce como consecuencia de la carencia de la enzima lisosómica α-galactosidasa A, que degrada los glucoesfingolípidos neutros.[47] El trihexósido de ceramida se acumula intracelularmente en el miocardio. La expresión completa se ve en los varones, mientras que es incompleta en las mujeres. La afectación cardíaca simula a menudo las características morfológicas y clínicas de la MCH, incluidas las paredes ventriculares muy gruesas. Aproximadamente, el 1% de los casos que se diagnostican inicialmente como MCH se deben en realidad a la enfermedad de Fabry.[47] La RM cardíaca muestra normalmente un LGE focal en la zona media parietal inferolateral que conserva el subendocardio.[47] El ECG muestra normalmente HVI y también puede haber preexcitación. La enfermedad se diagnostica porque se detectan concentraciones plasmáticas bajas de α-galactosidasa, se identifica una mutación patógena en el *GLA* o por la presencia de cuerpos de inclusión laminares en las muestras de biopsia miocárdica. El tratamiento de reposición con enzimas recombinantes mejora los síntomas, reduce el grosor de la pared del VI y mejora la función miocárdica regional, pero aún no se han determinado sus efectos en la supervivencia a largo plazo.[47] En un estudio aleatorizado y controlado sobre el tratamiento de reposición con α-galactosidasa A humana recombinante se demostró un nivel muy importante de eliminación de la globotriaosilceramida microvascular en las biopsias endomiocárdicas después del tratamiento.[81] Las células endoteliales capilares se mantienen sin cúmulos durante 5 años, lo que apunta a que el tratamiento a largo plazo puede detener la progresión de la anatomía patológica vascular.[81,82]

MIOCARDIOPATÍA ASOCIADA A MUTACIONES DEL GEN *LAMP2* (ENFERMEDAD DE DANON), *PRKAG2* O GENES MITOCONDRIALES

La enfermedad de Danon es un trastorno ligado al cromosoma X semidominante poco frecuente que es consecuencia de la carencia primaria de la proteína 2 de membrana asociada a lisosomas *(LAMP2)*.[47,83] Los síntomas cardíacos comienzan durante la adolescencia, con IC progresiva que provoca la muerte o un trasplante cardíaco en la tercera década de la vida. Los pacientes pueden desarrollar taquiarritmias ventriculares letales que no pueden terminarse utilizando un DAI.[84] Las características ecocardiográficas incluyen la HVI masiva (grosor parietal de 20 a 60 mm) e incremento prominente del grosor de la pared ventricular derecha (≥10 mm). De manera parecida a la enfermedad de Fabry, es frecuente ver preexcitación en el ECG de superficie, pero el estudio genético de las mutaciones del gen *LAMP2* es la prueba diagnóstica definitiva. En estos momentos, no se dispone de un tratamiento específico para la enfermedad de Danon, si bien se aconseja un bajo nivel umbral en lo que respecta a la derivación del caso a trasplante cardíaco, dado el brusco deterioro que sufren muchos pacientes.

Las mutaciones de los genes que codifican la proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina *(PRKAG2)* también se detectan en casos de HVI intensa con preexcitación, para los cuales no hay actualmente ningún tratamiento específico.[47] El pronóstico de la miocardiopatía asociada a mutaciones del gen *PRKAG2* es mejor que el de la enfermedad de Danon.

Las mutaciones de los genes mitocondriales provocan trastornos multisistémicos entre los que se incluye la miocardiopatía con alteraciones de la conducción y arritmias.[65] La remodelación cardíaca es normalmente hipertrófica, pero puede evolucionar a una forma dilatada y disfunción sistólica. El diagnóstico se puede sospechar si la herencia es materna o si se asocia a características como pérdida de la audición, epilepsia, diabetes o miopatía esquelética. El estudio genético permite el diagnóstico definitivo y señala las características que pueden presentarse en el estudio histopatológico. Se recomienda utilizar los tratamientos habituales de la IC y los fármacos que mejoran la gestión energética del miocardio pueden tener su sitio, como la creatina, la carnitina y la coenzima Q10.[85]

Trastornos endomiocárdicos

FIBROSIS ENDOMIOCÁRDICA

La fibrosis endomiocárdica (FEM) es un trastorno del miocardio que se ve normalmente en países ecuatoriales y es responsable de aproximadamente el 20% de todos los casos de IC y del 15% de las muertes cardíacas en el África ecuatorial. El tamaño del corazón es normal o pequeño, con fibrosis obliterante prominente que restringe la entrada del flujo en el ventrículo derecho o izquierdo. La FEM es biventricular en aproximadamente el 50% de los pacientes, afecta solo al VI en el 40% y solo al ventrículo derecho en el 10% restante. La fibrosis también afecta a los músculos papilares y a las cuerdas tendinosas, distorsionando la anatomía valvular AV y produciendo insuficiencia. La FEM es una enfermedad de personas jóvenes y se presenta en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Las características del ECG consisten en calcificación miocárdica, trombos intracavitarios, engrosamiento de la pared ventricular anterior derecha y derrames pericárdicos pequeños.[48] Es frecuente comprobar la obliteración de la zona apical de la cavidad ventricular derecha o izquierda por un trombo o por tejido fibroso, al igual que el aumento de tamaño importante de ambas aurículas y grados variables de insuficiencia mitral y tricúspide. La FEM puede verse como una banda lineal de calcificación *dentro* del miocardio, lo que permite distinguirla de la enfermedad pericárdica constrictiva. La biopsia endomiocárdica no está clínicamente indicada y, de hecho, está contraindicada en presencia de enfermedad del VI, ya que puede complicarse por embolias sistémicas. La muerte súbita y los episodios sincopales parecen ser más frecuentes en la FEM en comparación con otras etiologías de la MCR.[48]

El tratamiento médico de la FEM consiste en restricción de sodio y líquidos y administración de diuréticos.[48] Como la mayoría de los pacientes solicitan asistencia con enfermedad terminal, las tasas anuales de mortalidad se acercan a menudo al 25% a pesar del tratamiento médico.[86] El desarrollo de FA es un indicador de mal pronóstico. La resistencia a los diuréticos se desarrolla cuando aparecen la insuficiencia derecha progresiva y la ascitis. El tratamiento quirúrgico consiste en resecar el endocardio fibroso y, a menudo, sustituir las válvulas mitral y tricúspide. Las tasas de mortalidad quirúrgica han variado históricamente entre el 10 y el 30%, pero en series más recientes se encuentran tasas menores de mortalidad perioperatoria.[48,87] Los pacientes con síntomas de clase funcional III o IV de la NYHA consiguen el máximo beneficio del tratamiento quirúrgico, que produce una mejoría hemodinámica mantenida con reducción de las presiones de llenado y aumento del gasto cardíaco. Los pacientes tratados quirúrgicamente tienen unas tasas de supervivencia a 5 años del 60 al 70%, pero la fibrosis puede reaparecer en ocasiones.

SÍNDROME HIPEREOSINÓFILO DE LÖFFLER

La FEM hipereosinófila, también conocida como *síndrome de Löffler,* se observa en climas templados. La enfermedad restrictiva se presenta en más del 75% de los casos, y la cifra de eosinófilos es mayor de 1.500 mm^3 durante al menos 6 meses. La hipereosinofilia puede ser secundaria a la leucemia, a infecciones parasitarias, alergias medicamentosas, enfermedad granulomatosa, hipersensibilidad o trastornos neoplásicos. Se afectan ambos ventrículos, derecho e izquierdo, con engrosamiento del endocardio en las regiones de entrada del flujo y las puntas de los ventrículos.[48] Se observan grados variables de miocarditis eosinófila dentro del miocardio, y es frecuente ver trombosis e inflamación en las arterias coronarias intramurales pequeñas. La presentación clínica consiste normalmente en fiebre, tos, exantema, pérdida de peso, IC y embolias sistémicas. A menudo también hay FA, trombos apicales y grados variables de insuficiencia valvular AV.

El tratamiento médico consiste en corticoesteroides en combinación con fármacos citotóxicos. En particular, se ha descrito que la hidroxiurea y el interferón son útiles en pacientes con síntomas resistentes.[48]

También es apropiado el tratamiento farmacológico con diuréticos, inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de angiotensina y anticoagulantes. Además, cuando el estadio fibrótico de la enfermedad ya es evidente se puede lograr una mejoría sintomática muy importante con la resección quirúrgica del material fibrótico del endocardio y la sustitución o reparación valvular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang L, Seidman JG, Seidman CE. Narrative review: harnessing molecular genetics for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 2010;152(8):513-520, W181.
2. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124(24):2761-2796.
3. Fifer MA, Vlahakes GJ. Management of symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;117(3):429-439.
4. Ommen SR, Shah PM, Tajik AJ. Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: past, present and future. *Heart* 2008;94(10):1276-1281.
5. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(8):1251-1258.
6. Dearani JA, Ommen SR, Gersh BJ, et al. Surgery Insight: septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy—the Mayo Clinic experience. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4(9):503-512.

6a. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, et al. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation* 1975;52:88-102.

7. Ommen SR, Park SH, Click RL, et al. Impact of intraoperative transesophageal echocardiography in the surgical management of hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;90(9):1022-1024.
8. Yu EHC, Omran AS, Wigle ED, et al. Mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: relationship to obstruction and relief with myectomy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(7):2219-2225.
9. Kwon DH, Smedira NG, Thamilarasan M, et al. Characteristics and surgical outcomes of symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy with abnormal papillary muscle morphology undergoing papillary muscle reorientation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140(2):317-324.
10. Woo A, Williams WG, Choi R, et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;111(16):2033-2041.
11. Smedira NG, Lytle BW, Lever HM, et al. Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2008;85(1):127-133.
12. Ommen SR, Maron BJ, Olivotto I, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(3):470-476.
13. Fifer MA, Sigwart U. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: alcohol septal ablation. *Eur Heart J* 2011;32(9):1059-1064.
14. Faber L, Seggewiss H, Welge D, et al. Echo-guided percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: 7 years of experience. *Eur J Echocardiogr* 2004;5(5):347-355.
15. Alam M, Dokainish H, Lakkis N. Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a systematic review of published studies. *J Interv Cardiol* 2006;19(4):319-327.
16. Sorajja P, Valeti U, Nishimura RA, et al. Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118(2):131-139.
17. van der Lee C, Scholzel B, ten Berg JM, et al. Usefulness of clinical, echocardiographic, and procedural characteristics to predict outcome after percutaneous transluminal septal myocardial ablation. *Am J Cardiol* 2008;101(9):1315-1320.
18. Jensen MK, Almaas VM, Jacobsson L, et al. Long-term outcome of percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Interv*2011;4,
19. Nishimura RA, Ommen SR. Septal reduction therapy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy and sudden death: what statistics cannot tell you. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3(2):91-93.
20. Fifer MA. Most fully informed patients choose septal ablation over septal myectomy. *Circulation* 2007;116(2):207-216.
21. Maron BJ. Surgical myectomy remains the primary treatment option for severely symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2007;116(2):196-206.
22. Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, et al. Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(8):823-834.
23. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, et al. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999;99(22):2927-2933.
24. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;117(21):e350-e408.
25. Gilligan DM, Chan WL, Joshi J, et al. A double-blind, placebo-controlled crossover trial of nadolol and verapamil in mild and moderately symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(7):1672-1679.
26. Horowitz JD, Chirkov YY. Perhexiline and hypertrophic cardiomyopathy: a new horizon for metabolic modulation. *Circulation* 2010;122(16):1547-1549.
27. Lee L, Campbell R, Scheuermann-Freestone M, et al. Metabolic modulation with perhexiline in chronic heart failure: a randomized, controlled trial of short-term use of a novel treatment. *Circulation* 2005;112(21):3280-3288.
28. Abozguia K, Elliott P, McKenna W, et al. Metabolic modulator perhexiline corrects energy deficiency and improves exercise capacity in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010;122(16):1562-1569.
29. Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006;114(3):216-225.
30. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119(14):1977-2016.
31. Maron MS, Kalsmith BM, Udelson JE, et al. Survival after cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy/clinical perspective. *Circ Heart Fail* 2010;3(5):574-579.
32. Topilsky Y, Pereira NL, Shah DK, et al. LVAD Therapy in patients with restrictive and hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2011;4(3):266-275.
33. Maron BJ. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010;121(3):445-456.
34. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(7):2212-2218.
35. Rubinshtein R, Glockner JF, Ommen SR, et al. Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2010;3(1):51-58.
36. Olivotto I, Girolami F, Ackerman MJ, et al. Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2008;83(6):630-638.
37. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348(4):295-303.
38. Saumarez RC, Pytkowski M, Sterlinski M, et al. Paced ventricular electrogram fractionation predicts sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2008;29(13):1653-1661.
39. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death), Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114(10):e385-e484.
40. Dukkipati SR, d'Avila A, Soejima K, et al. Long-term outcomes of combined epicardial and endocardial ablation of monomorphic ventricular tachycardia related to hypertrophic cardiomyopathy/clinical perspective. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4(2):185-194.
41. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123(10):e269-e367.
42. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104(21):2517-2524.
43. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. European Heart Rhythm Association; European Association for the Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31(19):2369-2429.

43a. Lakdawala NK, Thune JJ, Maron BJ, et al. Electrocardiographic features of sarcomere mutation carriers with and without clinically overt hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2011;108:1606-1613.

44. Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy: a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail* 2009;15(2):83-97.
45. Ho CY. Genetics and clinical destiny: improving care in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010;122(23):2430-2440, discussion 2440.
46. Maron BJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, et al. Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(8):1340-1345.
47. Seward JB, Casaclang-Verzosa G. Infiltrative cardiovascular diseases: cardiomyopathies that look alike. *J Am Coll Cardiol* 2009;55(17):1769-1779.
48. Perreira N, Dec GW. Restrictive and infiltrative cardiomyopathies. In Crawford MH, DiMarco JP (eds): *Cardiology*, 3rd ed., New York, 2009, Mosby, pp 1113-1124.
49. Gelow JM, Desai AS, Hochberg CP, et al. Clinical predictors of hepatic fibrosis in chronic advanced heart failure. *Circ Heart Fail* 2010;3(1):59-64.
50. Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, et al. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(22):2101-2110.
51. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005;112(13):2047-2060.
52. Syed IS, Glockner JF, Feng D, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3(2):155-164.
53. Feng D, Syed IS, Martinez M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2009;119(18):2490-2497.
54. Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U, et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2008;5(2):235-240.
55. Palladini G, Lavatelli F, Russo P, et al. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL. *Blood* 2006;107(10):3854-3858.
56. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;357(11):1083-1093.
57. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007;109(2):457-464.
58. Kpodonu J, Massad MG, Caines A, et al. Outcome of heart transplantation in patients with amyloid cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(11):1763-1765.
59. Dey BR, Chung SS, Spitzer TR, et al. Cardiac transplantation followed by dose-intensive melphalan and autologous stem-cell transplantation for light chain amyloidosis and heart failure. *Transplantation* 2010;90(8):905-911.
60. Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, et al. Autologous stem cell transplant after heart transplant for light chain (Al) amyloid cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(8):823-829.
61. Safety and Efficacy Study of Fx-1006A in Patients with Familial Amyloidosis: NCT00409175. Disponible en: http://www.clinicaltrials.gov.
62. Kim JS, Judson MA, Donnino R, et al. Cardiac sarcoidosis. *Am Heart J* 2009;157(1):9-21.

63. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006;113(6):876-890.
64. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007;116(19):2216-2233.
65. Lakdawala NK, Givertz MM. Dilated cardiomyopathy with conduction disease and arrhythmia. *Circulation* 2010;122(5):527-534.
66. Ishimaru S, Tsujino I, Takei T, et al. Focal uptake on 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography images indicates cardiac involvement of sarcoidosis. *Eur Heart J* 2005;26(15):1538-1543.
67. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, et al. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(10):1683-1690.
68. Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation* 2009;120(20):1969-1977.
69. Tadamura E, Yamamuro M, Kubo S, et al. Multimodality imaging of cardiac sarcoidosis before and after steroid therapy. *Circulation* 2006;113(20):e771-e773.
70. Chiu CZ, Nakatani S, Zhang G, et al. Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2005;95(1):143-146.
71. Jefic D, Joel B, Good E, et al. Role of radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis: report from a multicenter registry. *Heart Rhythm* 2009;6(2):189-195.
72. Zaidi AR, Zaidi A, Vaitkus PT. Outcome of heart transplantation in patients with sarcoid cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2007;26(7):714-717.
73. Murphy CJ, Oudit GY. Iron-overload cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Card Fail* 2010;16(11):888-900.
74. Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, et al. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(13):1001-1012.
75. Qaseem A, Aronson M, Fitterman N, et al. Screening for hereditary hemochromatosis: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2005;143(7):517-521.
76. Kirk P, Roughton M, Porter JB, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation* 2009;120(20):1961-1968.
77. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol* 2004;127(3):348-355.
78. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2007;115(14):1876-1884.
79. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. Combined chelation therapy in thalassemia major for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:12.
80. Caines AE, Kpodonu J, Massad MG, et al. Cardiac transplantation in patients with iron overload cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(4):486-488.
81. Thurberg BL, Fallon JT, Mitchell R, et al. Cardiac microvascular pathology in Fabry disease: evaluation of endomyocardial biopsies before and after enzyme replacement therapy. *Circulation* 2009;119(19):2561-2567.
82. Mehta A, Beck M, Elliott P, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 2009;374(9706):1986-1996.
83. Yang Z, McMahon CJ, Smith LR, et al. Danon disease as an underrecognized cause of hypertrophic cardiomyopathy in children. *Circulation* 2005;112(11):1612-1617.
84. Maron BJ, Roberts WC, Arad M, et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA* 2009;301(12):1253-1259.
85. Partington SL, Givertz MM, Gupta S, et al. Cardiac magnetic resonance aids in the diagnosis of mitochondrial cardiomyopathy. *Circulation* 2011;123(6):e227-e229.
86. Mocumbi AO, Ferreira MB, Sidi D, et al. A population study of endomyocardial fibrosis in a rural area of Mozambique. *N Engl J Med* 2008;359(1):43-49.
87. Schneider U, Jenni R, Turina J, et al. Long-term follow up of patients with endomyocardial fibrosis: effects of surgery. *Heart* 1998;79(4):362-367.
88. ten Cate FJ, Soliman OII, Michels M, et al. Long-term outcome of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: clinical perspective. *Circ Heart Fail* 2010;3(3):362-369.
89. Kuhn H, Lawrenz T, Lieder F, et al. Survival after transcoronary ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (TASH): a 10 year experience. *Clin Res Cardiol* 2008;97(4):234-243.
90. Fernandes VL, Nielsen C, Nagueh SF, et al. Follow-up of alcohol septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: the Baylor and Medical University of South Carolina experience 1996 to 2007. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1(5):561-570.

PARTE IV

ARRITMIAS Y TRASTORNOS DE LA CONDUCCIÓN

CAPÍTULO 18 Farmacología clínica de los antiarrítmicos

Klaus Romero y Raymond L. Woosley

Los antiarrítmicos se crearon con la idea de ampliar y mejorar la vida de muchos pacientes con enfermedades cerebrovasculares o con antecedentes de arritmias potencialmente mortales. Sin embargo, la utilidad de estos fármacos se ha visto limitada por su ineficacia, por su toxicidad o por ambas razones. En los estudios de mortalidad no se ha demostrado ningún beneficio claro, y algunos fármacos han aumentado la mortalidad. Por eso, antes de decidir la modalidad de tratamiento, o incluso la posibilidad de tratar, se requiere un estudio clínico minucioso.

El uso de los antiarrítmicos se ha modificado de manera espectacular tras los resultados del Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST).[1] Este estudio de referencia se diseñó para verificar la hipótesis de que la supresión de las arritmias ventriculares asintomáticas de los pacientes con un infarto de miocardio (IM) reciente disminuiría la mortalidad por parada cardíaca y la muerte súbita por arritmias. Antes del estudio CAST se prescribían antiarrítmicos para suprimir las arritmias asintomáticas y el objetivo del tratamiento era disminuir la mortalidad. A partir de los resultados de un estudio de factibilidad y planificación, el Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS), en el estudio CAST se examinaron la encainida, la flecainida y la moricicina. Se escogieron estos fármacos porque suprimían, de forma razonable, las arritmias ventriculares sintomáticas. En abril de 1989, el Data Safety and Monitoring Committee interrumpió el estudio CAST y retiró la encainida y la flecainida tras observar que las tasas de mortalidad se habían incrementado de dos a tres veces. El estudio CAST II continuó evaluando el fármaco restante, la moricicina, pero también se clausuró prematuramente, en agosto de 1991, al comprobar que la moricicina tendía a causar un daño similar y que no existía probabilidad razonable de obtener un efecto beneficioso sobre la mortalidad.[2] Estos resultados conmocionaron a la comunidad médica, pero influyeron en la manera de pensar en este y en otros campos de la medicina. Hine et al.[3] notificaron un metaanálisis de CAST y de estudios similares con antiarrítmicos bloqueantes de los canales de sodio y, en conjunto, observaron que respaldaban la conclusión del estudio CAST, lo que hizo que la Food and Drug Administration (FDA) recomendara criterios más restrictivos para elaborar las fichas técnicas de todos los antiarrítmicos bloqueantes de los canales de sodio. En 1991, se autorizó el uso de este grupo terapéutico en la indicación de las arritmias ventriculares confirmadas que, a juicio del médico responsable, ponían en peligro la vida. Entre las excepciones de los antiarrítmicos bloqueantes de los canales del sodio se encuentran la quinidina, la propafenona y la flecainida, que muestran una indicación adicional en las arritmias supraventriculares.

Tras la pérdida de la confianza en los antagonistas del sodio, la atención se dirigió hacia fármacos que prolongaban el estado refractario del corazón, como la amiodarona. Estos fármacos controlan con eficacia las arritmias sintomáticas, pero sus efectos sobre la tasa de mortalidad no están claros, aunque parecen neutros, si se exceptúa un incremento de la mortalidad no cardíaca entre los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) de clase III.[4,5] La dofetilida, la ibutilida, la dronedarona y el isómero d del sotalol prolongan la duración del potencial de acción (DPA) y se desarrollaron con la esperanza de encontrar sustancias con la misma eficacia que la amiodarona y un perfil más favorable de reacciones adversas. Sin embargo, el primero de estos fármacos, examinado en un estudio de mortalidad, el d-sotalol, aumentó la tasa de mortalidad después de IM.[6,7] Se detuvo así el desarrollo del d-sotalol, mientras que los otros dos se comercializaron con restricciones referidas a sus indicaciones y uso clínico. Sin duda, los fármacos antiarrítmicos son en la actualidad los que requieren un uso clínico más complejo y obligan a extremar la cautela en su selección y aplicación.

Otra línea de tratamiento de las arritmias ventriculares graves es el desfibrilador-cardioversor interno (DCI) implantable automático. En el estudio Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) se comprobó que los dispositivos mejoran más las tasas de mortalidad.[8,9] La evidencia más reciente revela que los DCI disminuyen la tasa de mortalidad cardíaca y de muerte súbita por supuestas taquiarritmias ventriculares, en el caso de la muerte súbita de los pacientes con IC, si bien los DCI no modifican la mortalidad por la propia insuficiencia.[5]

En cualquier caso, los enfermos tratados con dispositivos continúan, a veces, precisando antiarrítmicos y se han documentado interacciones, tanto favorables como adversas, entre los medicamentos y los dispositivos. En general, los fármacos que bloquean los canales del sodio aumentan los umbrales de estimulación y desfibrilación, y los que prolongan el estado refractario, como los antagonistas del potasio, disminuyen el umbral de desfibrilación.[10-12]

Clasificación de los antiarrítmicos

Los antiarrítmicos se clasifican a menudo según sus efectos electrofisiológicos.[13] El esquema más común lo propuso originalmente Vaughan Williams, quien señaló que debía contemplarse como una clasificación por las acciones antiarrítmicas de los fármacos y no como una clasificación farmacológica. Esta es una distinción sutil, pero importante, por los siguientes motivos:

- La mayoría de los antiarrítmicos poseen acciones variadas, por lo que su farmacología es más compleja de lo que denotaría un simple esquema de clasificación farmacológica.
- Las acciones de un fármaco concreto varían en los distintos tipos de tejido cardíaco.
- Muchos antiarrítmicos disponen de metabolitos, actividad farmacológica que puede ser de magnitud muy distinta y de una categoría diferente a la del precursor.
- Las cantidades relativas que se producen de estos metabolitos se encuentran genéticamente determinadas para algunos de los fármacos y varían, a menudo, mucho dentro de una misma población.

Los fármacos con acciones de clase I poseen una actividad «anestésica local» o «estabilizadora de la membrana». Su acción predominante consiste en bloquear el canal rápido de entrada de sodio, lo que reduce la velocidad máxima de despolarización ($V_{máx}$) del potencial de acción (fase 0) y retrasa la conducción intracardíaca. Estas sustancias se han subclasificado dentro de las clases IA, IB o IC en función de sus efectos relativos sobre ciertos aspectos de la conducción intracardíaca y del estado refractario.[14,15] Los fármacos de clase IA son la quinidina, la procainamida y la disopiramida, y también producen incrementos mensurables del período refractario ventricular y prolongan el intervalo QT. La lidocaína, la mexiletina y la tocainida poseen acciones de clase IB. Su potencia de bloqueo de los canales del sodio es moderada y, en los tejidos aislados, acortan la DPA y el estado refractario. En las dosis habituales suelen ejercer pocos efectos sobre los intervalos PR, QRS o QT. Los fármacos de clase IC flecainida y propafenona son los más potentes. Se trata de inhibidores potentes de los canales del sodio, que retrasan la velocidad de conducción y apenas modifican la repolarización, si bien prolongan los intervalos PR y QRS en las dosis habituales. La prolongación del complejo QRS, producida por estos fármacos, se puede interpretar por error como una prolongación del intervalo QT, aunque, de hecho, estos fármacos, si se exceptúa la flecainida, apenas modifican la repolarización cardíaca.

La *acción de clase II* se refiere al antagonismo β-adrenérgico inducido por sustancias como propranolol, timolol y metoprolol. Estos fármacos tratan con eficacia las arritmias supraventriculares y las taquiarritmias secundarias a una hiperactividad simpática pero carecen de efectos frente a las arritmias graves, como la taquicardia ventricular (TV) recurrente. Son los únicos antiarrítmicos que previenen con una eficacia clara la muerte súbita cardíaca de los pacientes con antecedentes de IM; se han propuesto varios mecanismos de acción para justificar sus efectos.

Los fármacos cuya acción predominante es una prolongación del potencial de acción cardíaco y del estado refractario poseen una *acción de clase III:* amiodarona, dronedarona, sotalol, bretilio, ibutilida, dofetilida y *N*-acetilprocainamida (NAPA), el metabolito principal de la procainamida. Conviene señalar, no obstante, que los mecanismos de acción de estos fármacos se solapan con los de otras clases. La *acción de clase IV* es el antagonismo de los canales del calcio; entre los antiarrítmicos con esta acción se encuentran el verapamilo, el bepridil, el diltiacem y el nifedipino.

Dadas las numerosas limitaciones del esquema de Vaughan Williams para clasificar los mecanismos de acción de los antiarrítmicos, se ha propuesto otra alternativa de clasificación conocida como *gambito siciliano.* Este sistema se basa en los efectos diferenciales de los antiarrítmicos sobre: 1) los canales; 2) los receptores, y 3) las bombas transmembranarias. La agrupación consiste, en esencia, en tomar la acción predominante de los fármacos y considerar, además, otras acciones de interés clínico. Como se ilustran en la figura 18-1, dada la secuencia enumerada de fármacos, los símbolos de estas acciones primarias suelen alinearse diagonalmente. Así, en este sistema, la quinidina es un antagonista de los canales del sodio con actividad bloqueante de los canales de potasio y de los receptores α. Esta clasificación proporciona una descripción más completa y precisa de las acciones farmacológicas de los fármacos que la simple indicación de *clase Ia.* Si se suma la función electrofisiológica a estas acciones, es más fácil predecir los efectos *in vivo.* En el caso de la quinidina, las tres acciones principales son: retraso de la conducción, junto con prolongación de la DPA y del estado refractario, y vasodilatación.

El gambito siciliano crea asimismo un marco para incorporar, de una manera sencilla, las nuevas acciones descubiertas de los fármacos. Subraya la multitud de acciones farmacológicas y las diferencias y semejanzas sutiles que existen, y resulta más completo. En la actualidad, los conocimientos generales sobre la farmacología de estos fármacos han progresado hasta el punto de que la simplificación excesiva puede resultar confusa. El mayor detalle de este sistema refleja el estado actual de los conocimientos, que se requiere para el uso óptimo de esta medicación.

Dada la escasa eficacia de cualquiera de los fármacos por sí mismo, se precisa, a menudo, un uso, secuencial o combinado, de varios medicamentos para tratar las arritmias ventriculares agudas o crónicas. Así, un clínico sagaz podría incrementar el bloqueo de los canales del sodio con la idea de mejorar la eficacia farmacológica administrando combinaciones de fármacos con una cinética diferente de interacción con el canal del sodio. La base de todas estas consideraciones es el conocimiento de la regulación de los canales del sodio. Hodgkin y Huxley[17] propusieron que los canales del sodio pasan por tres estados diferentes: *abierto, cerrado* e *inactivado.* Según la teoría de modulación de los receptores, aplicada a la regulación de los canales cardíacos del sodio propuesta por Hille y por Hondeghem y Katzung,[18,19] los canales del sodio en cada uno de los estados descritos muestran una afinidad diferente por los fármacos que los bloquean.

Esta teoría podría explicar también el fenómeno de la «dependencia de la frecuencia» o «dependencia del uso»: en respuesta a los antiarrítmicos antagonistas del sodio, el bloqueo de la conducción se acentúa conforme se eleva la velocidad de estimulación. Dado que el incremento en la velocidad de la estimulación aumenta el número de canales del sodio abiertos e inactivados, los antiarrítmicos con mayor afinidad por los canales activados (abiertos) o inactivados, y no por los canales que se encuentran en reposo, podrían unirse más a los receptores y reducir la conducción; por eso, durante la taquicardia ocurrirá un bloqueo mayor, mientras que el fármaco actuará menos con las frecuencias cardíacas normales. Por otra parte, los antiarrítmicos poseen afinidades diferentes por los distintos estados del canal del sodio, lo que se refleja en una velocidad variable de inicio o recuperación del bloqueo. Los fármacos que se asocian despacio al receptor hacen que el bloqueo se acumule en los primeros ciclos cardíacos y los que se asocian con más rapidez, como la lidocaína, producen, tras el tren de estímulos, muy poco bloqueo adicional después del primer latido. De la misma manera, los antiarrítmicos se disocian a velocidad diferente de los canales del sodio, lo que explica el distinto ritmo de recuperación del bloqueo. Se ha propuesto usar la velocidad de comienzo del bloqueo de los canales del sodio para subclasificar los antiarrítmicos.[20] Este es el correlato electrofisiológico de la subclasificación de los antagonistas del sodio propuesta por Harrison, que se basa en las diferencias en los efectos clínicos de estos fármacos.[15]

En este capítulo se revisan la farmacología clínica y las aplicaciones de los antiarrítmicos actuales, con excepción de la digoxina, los β-bloqueantes y los antagonistas del calcio, tratados en otros capítulos. Los fármacos aparecen en el mismo orden de la figura 18-1, una revisión actualizada del gambito siciliano.

Fármacos

Lidocaína

APLICACIONES CLÍNICAS

La lidocaína, introducida inicialmente como anestésico local, se utilizó inicialmente como antiarrítmico en la década de los cincuenta para tratar las arritmias que aparecían durante el cateterismo cardíaco.[21] Tradicionalmente, la lidocaína se ha empleado como antiarrítmico de primera línea frente a las arritmias ventriculares, pero hoy casi nunca se utiliza. Desde la publicación de las guías de reanimación cardiopulmonar del ECC/AHA de 2005, se considera un fármaco de segunda

ACCIONES DE LOS FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

Categoría de Vaughan Williams	FÁRMACO	Cambios ECG	CANALES Ca++	Na+	K+	RECEPTORES α	β	ACh	Ado	Efectos clínicos Proarri	Extra Card	FX VI	Frecuencia cardíaca
I A	Quinidina	A		M	M	L		M		H	M		
	Procainamida			M	M					M	H		
	Disopiramida			M	M			M		L	M	↓↓	
I B	Lidocaína	B		L						L	M		
	Mexiletina			L						L	M		
I C	Propafenona	C		H			M			M	L	↓↓	↓
	Flecainida			H						H	L	↓↓	
II	β-bloqueantes						H			L	L	↓	↓↓
III	Dronedarona		L	L	H	M	M	M		L	H	↓	↓
	Amiodarona		L	L	H	M	M	M		L	H		↓
	Sotalol				H		H			H	L	↓	↓
	Ibutilida			△	H					H	L		
	Dofetilida				H					H	L		
IV	Verapamilo		M							L	L	↓↓	↓
	Diltiacem		M							L	L	↓	↓
Misc	Adenosina								△	L	L		↓

Potencia antagonista relativa	
L = baja	△ = agonista
M = moderada	● (rojo) = cambios ECG relacionados con el bloqueo de los canales Ca++
H = alta	● (naranja) = cambios ECG relacionados con el bloqueo de los canales Na+
	● (azul) = cambios ECG relacionados con el bloqueo de los canales K+

FIGURA 18-1 Modificación del sistema de clasificación del «gambito siciliano», que incluye las categorías del sistema de Vaughan Williams. Los antagonistas del sodio se subdividen en los grupos A, B y C, según su potencia relativa. Los trazados electrocardiográficos indican los cambios motivados por las dosis habituales del fármaco: intervalo PR *(rojo),* intervalo QRS *(amarillo)* e intervalo QT *(azul).* Los canales iónicos, sobre los que actúan los antiarrítmicos (canales del calcio, sodio y potasio) se enumeran en las columnas, junto con la potencia relativa de cada fármaco, designadas por las letras *H*, *M* y *L* (del inglés *high, medium* y *low,* que significan «alta», «intermedia» y «baja»). A continuación, y tomando la misma convención de la potencia relativa, se enumeran otras dianas: receptores adrenérgicos α (α), β (β), colinérgicos (ACh) y adenosinérgicos (Ado). Luego, se enuncian los efectos clínicos: proarrítmicos (Proarri), efectos adversos extracardíacos (Extra Card), inótropos (función ventricular izquierda, *FX VI*) y cronótropos *(frecuencia cardíaca).* La dirección de las *flechas* indica el sentido del efecto; el número de flechas revela la magnitud. *ECG,* electrocardiograma.

elección, detrás de la amiodarona para tratar las arritmias ventriculares que ponen en peligro inmediato la vida o que producen síntomas.[22,23] Debido a su extenso metabolismo de primer paso, no resulta adecuado para la administración oral, por lo que se han desarrollado fármacos emparentados, como la mexiletina, que poseen acciones bloqueantes similares a las de los canales del sodio y actúan por vía oral.

La lidocaína se puede usar para la supresión aguda de las arritmias ventriculares pero carece de efecto en la profilaxis de las arritmias que siguen al IM.[22,23] Se recomienda la monitorización del paciente para evaluar su respuesta y detectar la toxicidad, dada la compleja farmacocinética de la lidocaína.

Este fármaco apenas modifica el tejido auricular *in vitro*,[24,25] lo que se corresponde con su nula actividad frente a las taquiarritmias supraventriculares en clínica. La lidocaína se ha empleado para reducir la respuesta ventricular durante la fibrilación auricular (FA) de los pacientes, cuya conducción auriculoventricular (AV) sigue una vía accesoria, pero esta no es una indicación aprobada por la FDA.[26] Además, algunos investigadores han descrito una conducción acelerada,[27-30] y la ausencia de eficacia frente a la FA de una muestra no seleccionada de pacientes.[31]

MECANISMO DE ACCIÓN

En concentraciones parecidas a las alcanzadas en clínica, la lidocaína reduce la $V_{máx}$ y acorta o no modifica la DPA y el período refractario efectivo de las fibras normales de Purkinje. Estos efectos contrastan con los de la quinidina y la procainamida que bloquean, además, los canales del potasio y producen un alargamiento del potencial de acción.[32,33]

En las concentraciones habituales, la lidocaína posee poco efecto sobre la electrofisiología del sistema de conducción normal, pero en pacientes con anomalías en este sistema, se registran efectos variables. En algunos estudios no se ha detectado ninguna variación significativa de la conducción,[34] mientras que en otros se ha observado retraso de la frecuencia ventricular o una potenciación del bloqueo infranodal en casos de anomalías de la conducción.[35] La variabilidad posológica y farmacocinética podría explicar algunas de estas discrepancias.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

La lidocaína se absorbe bien cuando se administra por vía oral, pero su biodisponibilidad es baja, ya que sufre un extenso metabolismo hepático de primer paso. El aclaramiento de la lidocaína se corresponde aproximadamente con el flujo sanguíneo hepático.[36,37] Los dos metabolitos desetilo, excretados por los riñones, tienen menos poder antiarrítmico que el fármaco precursor y pueden contribuir a la aparición de los efectos secundarios en el sistema nervioso central que se registran con la lidocaína.[38,39] Después de su administración intravenosa (i.v.), la disposición bifásica de la lidocaína se ajusta a un modelo farmacocinético bicompartimental.[40] Como la actividad antiarrítmica de la lidocaína se correlaciona con su concentración en el compartimento central y dada su corta semivida de distribución fuera de este compartimento (~8 min), los regímenes basados en una serie de dosis de carga más una infusión de mantenimiento permiten alcanzar y sostener las concentraciones terapéuticas en el plasma y el tejido miocárdico.

Con independencia del régimen inicial empleado, durante la infusión constante y prolongada, la concentración de lidocaína acaba alcanzando un estado estacionario que solo depende de la velocidad de infusión y de su aclaramiento. El tiempo requerido para alcanzar el estado estacionario es de unas 8 a 10 h en las personas sanas y de hasta 20 a 24 h en algunos pacientes con IC o hepatopatía. Este último es mayor de lo que suele preverse, porque se olvida la semivida de eliminación tan prolongada de la lidocaína: de 1,5 a 2 h en las personas sanas y más en los enfermos con IC o hepatopatía.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La lidocaína se usa sobre todo para la supresión aguda y rápida de las arritmias ventriculares muy sintomáticas y potencialmente mortales. La administración de bolos i.v. aislados se asocia tan solo a efectos terapéuticos pasajeros, porque el fármaco se distribuye rápidamente fuera del plasma y del miocardio; por eso, deben administrarse varias dosis de carga para alcanzar enseguida, y sostener después, concentraciones plasmáticas terapéuticas de lidocaína. Se han diseñado diversos regímenes de acuerdo con modelos farmacocinéticos, validados en estudios clínicos, para mantener concentraciones terapéuticas relativamente constantes. Si el enfermo se encuentra estable, la dosis total de carga debería aproximarse a 3-4 mg/kg de peso corporal, administrados durante 20 a 30 min. Tras la inyección de una dosis inicial de 1 mg/kg durante 2 min, se puede aplicar una serie de tres dosis de carga de forma lenta (aprox. 50 mg cada 2 min), con intervalos de 8 a 10 min, mientras se vigila continuamente al paciente por si aparecen efectos secundarios. La saturación se interrumpirá si los efectos secundarios en el sistema nervioso central, transitorios y habitualmente leves, persisten o si aparecen efectos adversos graves.

Otra pauta de carga eficaz y bien tolerada es la de Wyman et al.[41] Estos recomiendan un bolo inicial de 75 mg para una persona de 75 kg, seguido de 50 mg cada 5 min, repitiendo hasta en tres ocasiones sin sobrepasar una dosis total de 225 mg. Con esta pauta se suelen alcanzar y mantener concentraciones plasmáticas situadas dentro de los márgenes terapéuticos recomendados (1,5 a 5 µg/ml). También se ha empleado con éxito una dosis inicial de 75 mg seguida de una infusión de carga de 150 mg durante 18 min.[42] Cuando se inicie el régimen de carga, se empezará con la infusión de mantenimiento para reemplazar las pérdidas continuadas por la eliminación del fármaco. Esta infusión se puede calcular como el producto de la concentración plasmática deseada (~3 µg/ml) por el aclaramiento previsible (v. más adelante). Este cálculo suele arrojar una dosis de entre 20 y 60 µg/kg/min.

Las concentraciones plasmáticas máximas varían mucho, incluso entre las personas sanas; por eso, al calcular el tamaño del compartimento central de la lidocaína se advierte una variabilidad. Este es el motivo por el que, durante la saturación, hay que monitorizar el electrocardiograma (ECG), la presión arterial y el estado cognitivo del paciente y suspender la infusión ante el más mínimo signo de exceso de lidocaína. Si la arritmia sintomática persiste en presencia de una dosis adecuada y confirmada, definida por los efectos secundarios o por una concentración plasmática que exceda de 5 a 7 µg/ml, se deberá emplear otro fármaco.

Si se ha alcanzado el estado estacionario con la infusión de mantenimiento, pero la concentración es inferior a la que se precisa para prevenir las recidivas, y la arritmia recidiva, pero no hay efectos secundarios, las medidas pertinentes consisten en: 1) medir la concentración de lidocaína en una muestra de plasma, como referencia futura: 2) administrar un pequeño bolo de lidocaína (25 a 50 mg durante 2 min), y 3) aumentar proporcionalmente la velocidad de infusión de mantenimiento. La concentración plasmática se puede utilizar para estimar el aclaramiento, que se incluye en el cálculo de la infusión de mantenimiento definitiva con estas fórmulas:

$$\text{Dosis de mantenimiento} = \text{Aclaramiento} \times \text{Concentración plasmática}$$

$$\text{Aclaramiento} = \text{Velocidad de infusión/Concentración plasmática estacionaria}$$

En efecto, la *dosis de mantenimiento* es igual al aclaramiento multiplicado por la concentración plasmática deseada, y el *aclaramiento* se corresponde con la velocidad de infusión dividida por la concentración plasmática estacionaria. Las concentraciones plasmáticas de lidocaína inferiores a 1,5 µg/ml comportan muy pocos efectos terapéuticos, mientras que el riesgo de toxicidad aumenta por encima de 5 µg/ml. Sin embargo, algunos pacientes necesitan concentraciones de 5 a 9 µg/ml para suprimir la arritmia, cifras que se pueden obtener de forma segura administrando el fármaco con cuidado.[43]

Una vez alcanzadas las condiciones estacionarias, la interrupción simple de la infusión hace que las concentraciones plasmáticas disminuyan paulatinamente durante las 8 a 10 h siguientes, conforme se va eliminando el fármaco. No solo no hay razón para retirar gradualmente las infusiones de lidocaína, sino que podría resultar peligroso si se inicia demasiado pronto el tratamiento antiarrítmico por vía oral, porque podrían ocurrir efectos aditivos imprevisibles entre la lidocaína y el fármaco recién administrado por vía oral. Si un paciente ha alcanzado el equilibrio estacionario, se puede calcular en qué momento descenderá la concentración plasmática de lidocaína por debajo de las cifras terapéuticas habituales. La concentración plasmática de la lidocaína se medirá al finalizar la infusión y luego se calculará el número de semividas que se precisa para alcanzar aproximadamente 1,5 µg/ml. La semivida de la lidocaína en un enfermo concreto se puede estimar con esta ecuación, donde V_D es el volumen final de distribución:

$$T_{1/2} = \frac{\text{Concentración plasmática} \times V_D \times 0{,}693}{\text{Velocidad de infusión}}$$

La concentración plasmática hallada y la velocidad de infusión son los componentes conocidos de la ecuación. V_D suele ser 1,1 l/kg, pero puede reducirse en un 50% o más en caso de IC.

MODIFICACIÓN DE LA POSOLOGÍA EN ESTADOS PATOLÓGICOS

Los regímenes de carga inicial no precisan ningún ajuste por enfermedad renal o hepática,[40] pero la infusión de mantenimiento debe reducirse en caso de hepatopatía o IC para compensar el menor aclaramiento. El aclaramiento se modifica en las enfermedades hepáticas, mientras que el volumen de distribución apenas cambia, pero la semivida de eliminación se prolonga mucho, hasta 5 h, y a veces no se alcanzan las condiciones estacionarias hasta 20 a 25 h después de iniciar la infusión i.v. A pesar de que los metabolitos de la lidocaína se eliminan por los riñones, no está descrito que las enfermedades renales surtan efectos significativos en la posología de la lidocaína, y solo se requeriría un ajuste de la dosis si el enfermo padece una insuficiencia renal grave y no recibe hemodiálisis.[44] El gasto cardíaco y el flujo sanguíneo hepático suelen disminuir con la ventilación mecánica, por lo que hay que disminuir la dosis de lidocaína.[45] Los enfermos con IC congestiva (ICC) alcanzan concentraciones de lidocaína casi dobles que las personas normales.[40] Las dosis de carga deben reducirse entonces a la mitad, porque el volumen central de distribución suele disminuir de la misma manera. Como el aclaramiento también disminuye a la mitad, las dosis de mantenimiento se reducirán proporcionalmente a partir de una velocidad de infusión de 30 µg/kg/min. El tiempo que se precisa para alcanzar las condiciones estacionarias, tras iniciar la infusión de mantenimiento, sigue siendo de 8 a 10 h en muchos casos de IC, debido a las variaciones concomitantes de V_D y del aclaramiento, que dan lugar a semividas similares a la de los pacientes sin IC.[40]

En resumen, las recomendaciones para seleccionar la posología inicial de lidocaína se adaptarán en cada caso, en función de la presentación clínica y de la respuesta y de los resultados de la medición plasmática. Algunos enfermos con ICC experimentan toxicidad con infusiones tan bajas como 0,5 mg/ml, de manera que es imprescindible monitorizar la concentración sanguínea para ajustar correctamente la dosis. Después del IM, los pacientes que reciben lidocaína en infusión durante más de 24 h pueden mostrar un aumento de las concentraciones plasmáticas, y la semivida de eliminación se eleva en ocasiones hasta un 50%.[46] Este aumento obedece, en parte, a los cambios que ocurren en la unión de la lidocaína a las proteínas durante los primeros días del tratamiento. La determinación de la lidocaína plasmática mide la suma de la lidocaína ligada a las proteínas y la lidocaína libre y, en consecuencia, no ofrece una idea real de la cantidad disponible de fármaco libre. El incremento de la lidocaína plasmática,

que ocurre en ese momento, suele reflejar una elevación de las cifras plasmáticas de la glucoproteína α-1 ácida (GAA) a la que se une,[47] lo que no siempre revela un aumento del fármaco libre y activo. En tal caso, la posología de la lidocaína no debe reducirse para compensar la mayor concentración plasmática total, mientras el enfermo no sufra reacciones adversas. El descenso posterior de las concentraciones de GAA determinará una disminución aparente de la lidocaína plasmática, que podría reflejar tan solo un descenso de la fracción ligada a la GAA.

REACCIONES ADVERSAS

Los síntomas del sistema nervioso central constituyen las reacciones adversas más comunes a la lidocaína. La administración de un bolo rápido puede inducir acúfenos o crisis convulsivas. Cuando la concentración excesiva se alcanza de forma más gradual, aparecen en ocasiones somnolencia, disartria, confusión, alucinaciones y disestesias. El exceso de lidocaína también puede ocasionar coma, hecho que debe sopesarse si el enfermo ha sufrido una parada cardíaca.[48] La lidocaína reduce la función cardíaca, lo que disminuye su aclaramiento y determina un incremento aún mayor en sus concentraciones. Se ha descrito una disfunción avanzada del nódulo sinusal en casos aislados.[49-51] La lidocaína debería administrarse, en el mejor de los casos, con cautela a los pacientes con alteraciones conocidas de la conducción por debajo del nódulo AV, a menos que se pueda colocar enseguida un marcapasos temporal.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Cuando se combina la lidocaína con otros antiarrítmicos, sobre todo durante el cambio de lidocaína a otro antiarrítmico,[52] puede aparecer un descenso aditivo o sinérgico de la función miocárdica o de la conducción. La lidocaína se metaboliza en el hígado hacia las sustancias activas, la monoetilglicinexilidida (MEGX) y la glicinexilidida (GX). La vía metabólica principal, la N-desetilación secuencial hasta MEGX y GX, está mediada sobre todo por CYP1A2, con una pequeña contribución de CYP3A4.[53-56] Se ha descrito empíricamente una interacción farmacocinética entre el propranolol y la lidocaína así como en seres humanos, en los que el bloqueo β-adrenérgico reduce el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo hepático con el descenso consiguiente del aclaramiento de la lidocaína.[57] La lidocaína se considera un fármaco con una tasa de extracción hepática alta; se ha señalado que la cimetidina reduce el flujo sanguíneo esplácnico, y en consecuencia hepático (v. apéndice del final de este capítulo); sin embargo, al parecer, la cimetidina surte un efecto mayor sobre el metabolismo hepático intrínseco de los fármacos, como consecuencia de la inhibición de CYP1A2 y CYP3A4. Así pues, el efecto de la cimetidina sobre el aclaramiento sistémico es menor que el efecto sobre el aclaramiento oral para fármacos con una tasa de extracción alta, como la lidocaína.[58] La lidocaína se administra por vía parenteral, de modo que es probable que la magnitud de descenso en el aclaramiento de la lidocaína motivado por la cimetidina (12-25%) carezca de relevancia clínica.[58] Con todo, hay que vigilar la posible toxicidad de la lidocaína y, a veces, reducir las dosis de carga y de mantenimiento, si se añade cimetidina.

Mexiletina

APLICACIONES CLÍNICAS

La mexiletina está indicada para el tratamiento de las arritmias ventriculares confirmadas, como la taquicardia supraventricular sostenida, que ponen en peligro la vida, según el dictamen facultativo. El tratamiento debe iniciarse en el hospital bajo monitorización ECG. También se ha utilizado satisfactoriamente para tratar el dolor asociado a la neuropatía diabética.[59] Las tasas de respuesta varían entre el 6 y el 60% y en más de la mitad de los estudios se apunta una eficacia limitada (menos del 20%).[60,61] La mexiletina no prolonga el intervalo QT, por lo que resulta útil para aquellos pacientes con antecedentes de taquicardia ventricular polimorfa (*torsades de pointes* [TdP]) de carácter yatrógeno o un síndrome de QT largo, si estuvieran contraindicadas la quinidina, el sotalol, la procainamida o la disopiramida. La tasa de respuesta a la mexiletina es baja, cuando se administra de forma aislada, pero se ha combinado con éxito con la quinidina,[60] el propranolol[62] o la procainamida frente a las arritmias ventriculares.[63] Esta modalidad de tratamiento se aprovecha de la respuesta antiarrítmica aditiva o quizá sinérgica producida por la combinación de estos fármacos. Se pueden emplear dosis menores de las habituales de los dos medicamentos para reducir, al mismo tiempo, las reacciones adversas. La mexiletina surte efectos mínimos sobre la hemodinámica y la contractilidad miocárdica, incluso entre pacientes con IC grave.[64]

MECANISMO DE ACCIÓN

La mexiletina es un fármaco relacionado con la lidocaína, con una actividad de clase IB (bloqueo de los canales del sodio) por vía oral y una estructura similar a la de la tocainida. Originalmente se desarrolló como anorexígeno y antiepiléptico, y solo más tarde se descubrieron sus propiedades antiarrítmicas. La mexiletina bloquea los canales rápidos de sodio, reduciendo la $V_{máx}$ y acortando la fase de repolarización del miocardio ventricular.[65]

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

La biodisponibilidad sistémica de la mexiletina se aproxima al 90%,[66] con un gran volumen de distribución (5,5 a 9,5 l/kg), que refleja la extensa captación tisular. Aproximadamente el 1% del contenido orgánico total de mexiletina se encuentra en el compartimento plasmático y un 70% se une a las proteínas del suero. La mexiletina experimenta un metabolismo reducido de primer paso y se elimina principalmente por metabolismo hepático. Tan solo del 10 al 15% se excreta de forma intacta en la orina. Su semivida de eliminación varía entre 8 y 20 h (9 a 12 h en las personas sanas) y el tiempo que se necesita para alcanzar el estado de equilibrio oscila entre 1 y 3 días.[65] La mexiletina sufre un extenso metabolismo hepático por CYP2D6;[67-69] por eso, su aclaramiento es muy variable (como se verá más adelante en este capítulo).[70]

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con mexiletina debe iniciarse con una dosis baja e incrementarse en intervalos de 2 a 3 días hasta que se detecte su eficacia o aparezcan efectos secundarios intolerables, del tipo de temblor u otros síntomas asociados al sistema nervioso central. La posología inicial recomendada, si se preserva la función renal, es de 200 mg por vía oral cada 8 h.[71] Como ocurre con la mayoría de los fármacos con un metabolito hepático extenso, el aclaramiento variará mucho dentro de la población general, lo que resulta especialmente cierto para la mexiletina, porque la CYP2D6, responsable de su metabolismo, se encuentra ausente en un número del 7 al 9% de la población blanca. Además, hay que contemplar el ajuste posológico para compensar la acción de los fármacos (comentados más adelante) que inducen o inhiben el metabolismo hepático de la mexiletina.

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS EN LOS ESTADOS PATOLÓGICOS

Los pacientes con insuficiencia renal y carencia genética de la CYP2D6 hepática probablemente eliminen muy lentamente la mexiletina.[72] Por este motivo, todos los enfermos con insuficiencia renal deben recibir dosis iniciales bajas. La semivida de eliminación y el aclaramiento se pueden prolongar en la ICC manifiesta[73] y en la insuficiencia hepática,[74] estados que exigen una reducción posológica.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes a la mexiletina son de naturaleza digestiva o neurológica y consisten en temblor, visión borrosa, mareos, disforia, náuseas, dispepsia y, en menos ocasiones, disfagia.[75] Se ha descrito una trombocitopenia infrecuente con la mexiletina,[76,77] y es raro observar anticuerpos antinucleares. Algunos pacientes con enfermedad del nódulo sinusal[78] han presentado una bradicardia intensa y una prolongación anómala del tiempo de recuperación del nódulo sinusal; se ha descrito un empeoramiento del bloqueo cardíaco con concentraciones altas.[79] Al parecer, la mexiletina reduce, por vía oral, el riesgo de empeoramiento de la ICC, en comparación con la vía i.v., que no se comercializa en los EE. UU.[80-82]

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El metabolismo hepático de la mexiletina aumenta con el fenobarbital, la fenitoína o la rifampicina, que reducen la semivida de la mexiletina, probablemente haciendo que las dosis eficaces se tornen ineficaces.[65,83,84] A la inversa, si se detiene el tratamiento con un fármaco inductor, una dosis previamente eficaz puede resultar tóxica.

En un estudio, la mexiletina redujo el aclaramiento y prolongó las concentraciones plasmáticas de la teofilina.[85] La quinidina inhibe la enzima CYP2D6, la principal responsable del aclaramiento hepático de la mexiletina, por lo que la concentración plasmática de esta puede aumentar en las personas que expresan esta enzima (del 91 al 93% de los blancos).

Procainamida

APLICACIONES CLÍNICAS

La procainamida está indicada para tratar las arritmias ventriculares confirmadas, como la TV sostenida, que, a juicio del médico, ponen en peligro la vida. El tratamiento debe iniciarse en el hospital bajo monitorización ECG. La procainamida ha resultado útil para el tratamiento inmediato de las taquicardias supraventriculares con reentrada, la FA y el aleteo asociado a síndrome de Wolff-Parkinson-White.[87]

También se ha empleado por vía i.v. para suprimir arritmias ventriculares que aparecen inmediatamente después del IM o para convertir una TV sostenida. En un estudio aleatorizado se comprobó la superioridad de la procainamida (10 mg/kg) sobre la lidocaína (1,5 mg/kg) a la hora de abortar una TV con estabilidad hemodinámica.[88] Sin embargo, como se tardan unos 20 min en aplicar la dosis de carga de procainamida de forma segura, su uso se limita a aquellas situaciones donde se dispone de tiempo suficiente. La posibilidad de pasar al tratamiento oral con el mismo fármaco supone otra ventaja sobre la lidocaína.

El metabolito activo de la procainamida, NAPA (acecainida), produce actividad antiarrítmica de clase III en algunos enfermos pero no siempre en aquellos que responden a la procainamida.[89] Lo más seguro es que ello se deba a las propiedades electrofisiológicas tan distintas de la procainamida y NAPA.[90] Se ha investigado la NAPA como antiarrítmico y se ha probado su eficacia frente a algunos tipos de arritmia ventricular pero su uso se ve limitado por su escaso margen terapéutico, por lo que su desarrollo ha quedado detenido.[89]

MECANISMO DE ACCIÓN

Como ocurre con otros fármacos con actividad de clase I, la procainamida retrasa la conducción y disminuye el automatismo y la excitabilidad del miocardio auricular y ventricular y de las fibras de Purkinje.[91] Dados sus efectos sobre los canales del potasio, también prolonga el potencial de acción y el estado refractario. En comparación con la quinidina, la procainamida posee muy poca actividad vagolítica y no prolonga el intervalo QT demasiado.[92] La NAPA ejerce una acción antiarrítmica predominante de clase III; prolonga el potencial de acción y el estado refractario del miocardio auricular y ventricular y también el intervalo QT.[93,94] Posee poco o ningún efecto sobre la $V_{máx}$ de las fibras de Purkinje o de las células ventriculares y no altera la velocidad de conducción por el sistema de His-Purkinje, ya que su potencia antagonista de los canales del sodio es bajísima.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

La procainamida se absorbe con rapidez y tiene una biodisponibilidad del 100% por vía oral. Cerca del 15% se une a las proteínas del plasma y su corta semivida (2-4 h si se preserva la función renal) obliga a administrarla cada 3 a 6 h. Es posible administrarla cada 6, 8 o 12 h, si se utiliza una preparación de liberación sostenida. Las formulaciones diferentes y los requerimientos posológicos tan variados suelen generar confusión y, a veces, producen errores graves en la dosificación.

Algo más de la mitad de la población general tiene un fenotipo de acetilador rápido de la procainamida, que se transforma enseguida en la NAPA, un metabolito con una acción antiarrítmica de clase III muy pura.[95] Como cabría esperar, sin embargo, la respuesta a un fármaco no predice la respuesta al otro. Cuando se administra en monoterapia, la concentración plasmática habitualmente eficaz de la procainamida varía entre 4 y 8 μg/ml y la de la NAPA lo hace entre 7 y 15 μg/ml.[95] Durante el tratamiento oral con procainamida, las dos sustancias se encuentran presentes en una cantidad variable y no hay manera de averiguar fácilmente la contribución de la NAPA a la supresión de la arritmia. Por eso, la utilidad del análisis de la concentración plasmática de la procainamida durante el tratamiento crónico es limitada, dada esta conversión hepática variable en NAPA; sin embargo, la monitorización de la concentración plasmática para determinar el cumplimiento y evitar la toxicidad representa una medida factible y recomendable (v. más adelante).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La procainamida se encuentra disponible para uso intravenoso u oral. La dosis de mantenimiento inicial, que se recomienda por vía oral a los pacientes con una función renal y cardíaca preservadas, es de 50 mg/kg/día. La procainamida por vía oral debe administrarse con frecuencia, lo que resulta incómodo y dificulta el cumplimiento terapéutico. Existen formulaciones de liberación sostenida de procainamida para su administración cada 6, 8 o 12 h. Durante los tratamientos prolongados, a veces se acumula NAPA hasta concentraciones efectivas o tóxicas, y se obtiene un efecto farmacológico máximo bastante después de que la procainamida haya alcanzado el estado de equilibrio.[90,95] Por eso, la semivida de eliminación de la procainamida, de 2 a 4 h, puede resultar confusa para predecir el momento de aparición de los efectos farmacológicos estables. En suma, la posología debe iniciarse de forma conservadora y hay que vigilar cuidadosamente al enfermo hasta que la procainamida y su metabolito hayan alcanzado el estado estacionario. Los efectos electrofisiológicos de la procainamida se diferencian mucho de los de la NAPA; la monitorización de los enfermos que reciben procainamida deberá incluir, en algún momento, la medición de las concentraciones plasmáticas de ambos para determinar sus concentraciones relativas. Los pacientes acetiladores rápidos o con alteraciones de la función renal suelen tener concentraciones plasmáticas de NAPA superiores a las de procainamida en la fase estacionaria. Hay que vigilar, en estos casos, la acumulación excesiva de NAPA durante el ajuste posológico para mantener concentraciones plasmáticas de NAPA inferiores a 20 μg/ml. Carece de base, y se desaconseja, la práctica consistente en sumar las concentraciones plasmáticas de procainamida y NAPA.

Cuando se administra procainamida i.v., se puede aplicar una infusión de carga continua de 275 μg/min/kg durante 25 min o bien una serie de dosis (100 mg durante 3 min), en intervalos de 5 min, hasta alcanzar una dosis total de 1 g.[96,97] Si se tolera bien la infusión de carga, sin hipotensión y con un ensanchamiento de QRS o de QT inferior al 25%, se puede aplicar entonces una infusión i.v. de mantenimiento de 20 a 60 μg/kg/min. En el laboratorio de electrofisiología se han administrado infusiones de carga mayores y más rápidas (1 g durante 15 a 20 min) para evitar la inducción de TV con la estimulación ventricular programada. En algunos casos, se ha administrado una segunda infusión de carga de 0,5 a 1 g, si se toleró bien la primera infusión de carga pero no se observó ningún efecto; no obstante, estas dosis altas se acompañan de una mayor incidencia de hipotensión y alteraciones de la conducción, y suelen conllevar concentraciones plasmáticas inaceptablemente altas.

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS EN LOS ESTADOS PATOLÓGICOS

Tanto la procainamida como la NAPA pueden acumularse, si se aplican las dosis habituales, hasta alcanzar valores tóxicos en casos de disfunción renal o de bajo gasto cardíaco; es necesario reducir la dosis.[98] La ICC también conlleva un aumento de la procainamida y/o la NAPA en el plasma debido a la menor excreción urinaria e hidrólisis de la procainamida.[99] No obstante, en dos estudios sobre farmacocinética de la procainamida tras aplicar un bolo i.v. único no se advirtieron diferencias en el volumen de distribución, aclaramiento, semivida de eliminación, fracción farmacológica no ligada y concentración máxima de procainamida entre los pacientes con ICC y los sujetos sanos.[100,101] La procainamida i.v. reduce la contractilidad miocárdica y también la presión arterial, pero no es frecuente que la IC empeore durante el tratamiento oral si se mantienen las dosis y concentraciones plasmáticas habituales.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos secundarios asociados con el tratamiento prolongado de procainamida limitan su utilidad. Hasta un 40% de los enfermos retiran la medicación en el primer semestre debido a las reacciones adversas. Cabe la posibilidad de que se agrave la arritmia, incluso de que aparezca una taquicardia ventricular polimorfa con la procainamida o, aún más frecuente, por culpa de la NAPA.[102] Por eso, al igual que ocurre con todos los fármacos con actividad de clase IA, no debe administrarse procainamida a los pacientes con un síndrome QT largo, antecedentes de taquicardia ventricular polimorfa o hipopotasemia.[103,104] Para reducir estos efectos proarrítmicos hay que mantener las cifras de potasio por encima de 4 mEq/l cuando se administre procainamida. Los pacientes con anomalías previas de la conducción pueden presentar un bloqueo cardíaco y disfunción del nódulo sinusal.[105,106]

De un 15 a un 20% de los enfermos que recibieron procainamida por vía oral de forma prolongada sufren un síndrome lúpico, a menudo difícil de detectar, que remite al suspender la medicación. A veces, es necesario administrar corticoides para tratar los síntomas que no remiten tras la retirada.[107] Este síndrome comienza, en general, de manera insidiosa por artralgias leves que progresan hacia una artritis manifiesta, fiebre, eritema malar y derrame pleural y/o pericárdico, con la presencia de anticuerpos séricos frente a las nucleoproteínas (histonas) que se reflejan en los anticuerpos antinucleares con un patrón liso o difuso. Estos síntomas desaparecen al retirar la procainamida y suelen remitir con un ritmo proporcional al de su duración.[108,109] Aproximadamente el 80% de los enfermos tratados de forma prolongada con este medicamento presentan una elevación del título de anticuerpos nucleares, signos tempranos de lupus, habitualmente entre 1 y 12 meses después de iniciar el tratamiento,[110] pero solo del 15 al 20% muestran síntomas lúpicos.[111] Por eso, no es necesario retirar la medicación solo porque aparezcan anticuerpos antinucleares. Los acetiladores lentos podrían corren más riesgo de los síntomas lúpicos o de elevación de los anticuerpos antinucleares, sobre todo si presentan alteraciones de la función renal.[112,113] Hay que informar completamente al paciente de los síntomas, que deben notificarse para retirar el tratamiento en cuanto aparezcan los primeros signos o síntomas del síndrome. Si se mantiene la procainamida, después de que emerjan los primeros síntomas del síndrome lúpico, cabe la posibilidad de que aparezca un derrame pleural e incluso un taponamiento pericárdico potencialmente mortal.[114]

El tratamiento con procainamida se ha asociado también a agranulocitosis.[115-120] Se necesita una investigación más minuciosa, pero se ha propuesto que las formas de liberación sostenida inducen más este tipo de toxicidad.[121-125] El fabricante recomienda analizar el recuento leucocítico cada semana durante el primer trimestre y repetirlo luego de manera periódica.[107]

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

A diferencia de la quinidina, la procainamida no aumenta las concentraciones de digoxina.[126] Su aclaramiento disminuye de un 30 a un 50% con la cimetidina, que bloquea la secreción tubular renal de procainamida.[126-129] Se ha detectado una competición similar entre la procainamida y su metabolito principal, NAPA.[130] La ranitidina modifica la farmacocinética de la procainamida, al reducir su aclaramiento renal entre un 14 y un 23% y su absorción entre un 10 y un 24%, en función de la dosis.[131]

Disopiramida

APLICACIONES CLÍNICAS

La disopiramida resulta eficaz frente a una amplia gama de arritmias supraventriculares y ventriculares, pero la FDA solo la ha aprobado para tratar las arritmias ventriculares confirmadas, como la TV sostenida, que, a juicio del médico, ponen en peligro la vida.[132] El tratamiento debe iniciarse en el hospital bajo monitorización ECG. Su perfil antiarrítmico se parece al de la quinidina y procainamida; pese a que es más moderna que estas, la disopiramida sigue siendo uno de los antiarrítmicos más antiguos y lleva utilizándose en los EE. UU. desde 1977. Sus acciones inótropas negativas y anticolinérgicas son frecuentes y limitan su utilidad.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los efectos antiarrítmicos de clase IA de la disopiramida se asocian predominantemente al bloqueo de los canales del sodio y potasio. Sus acciones sobre el automatismo, conducción y estado refractario del tejido auricular y ventricular se parecen a las de la quinidina y procainamida.[133,134]

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

La biodisponibilidad de la disopiramida, por vía oral, varía entre el 80 y el 90%.[135] Su semivida de eliminación, habitualmente entre 6 y 8 h, se prolonga hasta 15 h en los pacientes afectados por cardiopatía.[136] Cerca de la mitad de esta sustancia se elimina intacta por los riñones y el resto lo hace como un metabolito activo derivado de la *N*-desalquilación hepática.[137] La unión de la disopiramida a las proteínas es compleja: del 20 al 50% se une a las proteínas del plasma. El porcentaje ligado a las proteínas del plasma de la mayoría de los fármacos es constante en el intervalo habitual de concentraciones terapéuticas. La saturación de los sitios de unión a la disopiramida de las proteínas del plasma en las dosis habituales supone que los incrementos en las concentraciones plasmáticas libres resultan desproporcionados con respecto a la magnitud del incremento posológico.[138]

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

No se recomiendan dosis de carga de la disopiramida. La dosis eficaz habitual varía entre 100 y 200 mg, de tres a cuatro veces al día, hasta un máximo de 800 mg/día. En algunas arritmias refractarias se precisan dosis de hasta 1.600 mg/día. El tratamiento debe ajustarse con gran cuidado, empezando por dosis bajas y dejando suficiente tiempo para conseguir el equilibrio estacionario.

Las fluctuaciones rápidas de la concentración plasmática son desaconsejables, aunque difíciles de editar, dada la unión saturable de la disopiramida a las proteínas. La formulación de disopiramida de liberación controlada ayuda a reducir los efectos adversos, al disminuir las fluctuaciones en la concentración de la disopiramida libre en el plasma.[139] El intervalo terapéutico habitualmente admitido para la disopiramida total en el plasma, de 2 a 5 μg/ml, no resulta fiable debido a la unión saturable a las proteínas.[140] Se ha aconsejado la monitorización de las concentraciones plasmáticas de disopiramida libre,[141] pero no está claramente delimitado el intervalo de concentraciones asociado a la supresión de las arritmias y se superpone al que acompaña a las reacciones adversas.

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS EN LOS ESTADOS PATOLÓGICOS

La respuesta del paciente a la disopiramida debe vigilarse de forma muy estrecha después del IM, momento en el que la absorción y la eliminación de la disopiramida disminuyen.[142] De hecho, dadas las acciones inótropas negativas de la disopiramida y los cambios en su unión a las proteínas del plasma después del infarto, deben sopesarse antes otros antiarrítmicos.

La disopiramida está contraindicada si el enfermo presenta una IC descompensada, ya que puede empeorarla.[143] La posología inicial de la disopiramida se reducirá hasta 50-100 mg cada 12 h en caso de insuficiencia renal[144] o disminución de la función hepática.[145]

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos secundarios predominantes de la disopiramida comprenden la ICC reciente progresiva y síntomas derivados de sus acciones anticolinérgicas, relacionadas con la dosis, como retención urinaria, estreñimiento, sequedad de boca y reflujo esofágico. Dado este efecto anticolinérgico, los enfermos con uropatía obstructiva o glaucoma no deben tomar esta medicación.[146] Los efectos secundarios anticolinérgicos se pueden evitar o aliviar, en algunos casos, con el uso concomitante de inhibidores de la colinesterasa, como fisostigmina y neostigmina, que no merman la eficacia antiarrítmica.[147,148] Como sucede con todos los fármacos que prolongan la repolarización, no debe administrarse disopiramida a pacientes con un síndrome de QT largo, hipopotasemia o antecedentes de taquicardia ventricular polimorfa[149,150] por la posibilidad de que se agrave la arritmia. Las acciones directas de la disopiramida sobre el nódulo sinusal inducen a veces una bradicardia excesiva entre los pacientes con disfunción del nódulo sinusal,[151,152]

que contribuye a la aparición de taquicardia ventricular polimorfa en caso de hipopotasemia.[153]

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La disopiramida no aumenta las concentraciones de digoxina,[154] y tampoco potencia los efectos de la warfarina.[155] La fenitoína, la rifampicina y el fenobarbital inducen CYP3A4, con lo que potencian el metabolismo hepático de la disopiramida, aumentando su eliminación y disminuyendo, en principio, su eficacia antiarrítmica.[156,157] La administración combinada de disopiramida y β-bloqueantes o antagonistas del calcio puede reducir llamativamente la contractilidad miocárdica, por lo que se desaconseja cuando el paciente presenta una disfunción ventricular.[158]

Quinidina

APLICACIONES CLÍNICAS

La quinidina es un fármaco antiguo que se utilizó con éxito, en el pasado, frente a diversas arritmias supraventriculares y ventriculares, incluida la conversión de la fibrilación o el aleteo auriculares,[159-161] la taquicardia supraventricular,[162] la TV y la fibrilación ventricular.[163,164] Por otro lado, en un análisis agrupado de seis pequeños estudios controlados con placebo sobre enfermos con FA se observó que la tasa de mortalidad aumentaba significativamente con el tratamiento quinidínico y en otro metaanálisis se detectó una triplicación de la mortalidad con la quinidina.[165] Dados los efectos negativos similares sobre la mortalidad, detectados en CAST y CAST II, hay que sopesar cuidadosamente los riesgos y los beneficios de la quinidina en cada caso. La FDA solo la recomienda para los enfermos refractarios a la conversión de la fibrilación o del aleteo auriculares sintomáticos, para prevenir las recidivas de la FA y para tratar las arritmias ventriculares confirmadas, como la TV sostenida, que, a juicio del médico, ponen la vida en peligro.

MECANISMO DE ACCIÓN

La quinidina posee múltiples acciones, pero la principal responsable de su eficacia es, al parecer, el bloqueo de los canales de entrada rápida del sodio. Este reduce la $V_{máx}$ de la vertiente de ascenso del potencial de acción y enlentece la conducción, sobre todo en el sistema de His-Purkinje más que en las aurículas. Los efectos de la quinidina sobre los canales del sodio alcanzan el máximo con frecuencias cardíacas altas y potenciales de membrana menos negativos, es decir, dependen del pH, de la frecuencia y del voltaje. Los cambios electrocardiográficos relacionados con la dosis se manifiestan por prolongación de los intervalos PR, QRS y QTc, que reflejan las variadas acciones de la quinidina.[166]

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

La posología eficaz de la quinidina varía entre las personas en razón de distintos factores. El sulfato de quinidina suele administrarse cada 6 h pero se han detectado amplias diferencias interindividuales en la semivida de eliminación, que oscila entre 3 y 19 h.[167] La unión a las proteínas del plasma también fluctúa mucho (50 a 95%).[167] La biodisponibilidad por vía oral se aproxima al 70% y el aclaramiento tras la administración oral se extiende de 200 a 400 ml/min. La quinidina se inactiva o elimina por metabolismo hepático (50 a 90%) y excreción renal (10 a 30%). Las distintas personas producen varios metabolitos potencialmente activos en cantidad diversa,[168] pero no se conoce la función clínica de la mayoría de ellos. Uno de los metabolitos de la quinidina, la 3-hidroxiquinidina, posee actividad antiarrítmica en la especie humana.[168] Los datos empíricos revelan cierta contribución de los metabolitos de la quinidina a sus acciones antiarrítmicas.[169-171]

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con quinidina (en forma de sulfato) suele iniciarse con una dosis de 200 mg por vía oral cada 6 h y ajustarse cada 3 o más días. Los ancianos requieren, a menudo, dosis menores de quinidina por el descenso del aclaramiento y del volumen de distribución.

La quinidina se comercializa al menos en dos formas diferentes: sulfato de quinidina y gluconato de quinidina. El contenido de quinidina es del 83 y del 62%, respectivamente, por lo que debe contemplarse un ajuste posológico si se sustituye una forma por otra. La dosis habitualmente eficaz del sulfato de quinidina oscila entre 800 y 2.400 mg/día, y la dosis única máxima recomendada es de 600 mg. La semivida varía entre 3 y 19 h, por lo que se aconseja incrementar la dosis en intervalos de 4 días para evitar una acumulación inesperada. El intervalo de las concentraciones plasmáticas terapéuticas, medidas en los análisis que separan la quinidina de sus metabolitos, es de 0,7 a 5,5 μg/ml.[172,173] Se ha empleado un incremento posológico rápido para convertir la FA, pero ya no se recomienda este tratamiento por su toxicidad innecesaria.

El tratamiento i.v. con quinidina suele evitarse cuando se dispone de alguna alternativa. La vasodilatación y la hipotensión obedecen al bloqueo α-adrenérgico inducido por la quinidina. Si se administra quinidina por vía i.v., en forma de gluconato, hay que monitorizar cuidadosamente al paciente; la velocidad de infusión no debe exceder de 16 mg/min. La infusión se suspenderá si aparece hipotensión o si el complejo QRS se prolonga en más de un 30%.

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS EN LOS ESTADOS PATOLÓGICOS

En general, los nefrópatas y los hepatópatas no precisan ningún ajuste de la posología inicial,[174,175] aunque, dado el descenso de la unión a las proteínas que sucede en la insuficiencia hepática, es posible que concentraciones plasmáticas totales inferiores a las habituales generen toxicidad.[176] Se recomienda ajustar más lentamente la dosis para alcanzar el estado estacionario y una acumulación completa de los metabolitos activos; no obstante, dada la amplitud del intervalo habitual de dosis eficaces, la posología para estos pacientes no es muy distinta. Los enfermos que eliminan rápidamente la quinidina requieren, a veces, dosis más altas, de hasta 600 mg cada 6 h. Ello se debe, casi siempre, a la inducción del metabolismo hepático causada por otros fármacos.

Los pacientes con un síndrome congénito de QT largo, hipopotasemia o antecedentes de taquicardia ventricular polimorfa no deben recibir quinidina, porque aumenta el riesgo proarrítmico.[177] Los problemas más graves asociados al uso de quinidina por pacientes con ICC son los efectos proarrítmicos y la intoxicación digitálica (bien por digitoxina o digoxina). La prudencia exige que, si se administra quinidina a pacientes tratados con un preparado digitálico: 1) se inicie el ajuste con una dosis más baja; 2) se reduzca la dosis del glucósido administrado de forma concomitante, y 3) se mantengan las concentraciones plasmáticas de los electrólitos, en particular del potasio (por encima de 4 mEq/l).

La quinidina posee ciertos efectos inótropos negativos directos que suelen contrarrestarse, sin embargo, por su acción vasodilatadora; por eso, la quinidina se tolera hemodinámicamente bien, por vía oral, si se administra en las dosis que producen las concentraciones plasmáticas habituales, incluso a pacientes con una función ventricular disminuida.[178] En un estudio sobre más de 650 pacientes, el 35% de ellos con ICC, la quinidina no indujo ni empeoró la ICC.[179] Por otro lado, la proarritmia es un problema importante para los enfermos con ICC tratados con quinidina, ya que la taquicardia ventricular polimorfa inducida por la quinidina se potencia en el seno de la bradicardia y con concentraciones séricas bajas de magnesio y potasio.[180,181]

REACCIONES ADVERSAS

Se ha observado una prolongación llamativa del intervalo QT entre algunos enfermos tratados con dosis bajas o habituales de quinidina, y el riesgo de taquicardia ventricular polimorfa aumenta de manera llamativa. Esta arritmia podría causar todos los casos de muerte o síncope inducidos por la quinidina, que se dan hasta en un número del 5 al 10% de los enfermos en los primeros días.[182] La taquicardia ventricular polimorfa suele afectar a pacientes con concentraciones bajas de quinidina, hipopotasemia, hipomagnesemia, mala función ventricular y bradicardia; las mujeres corren más riesgo.[182,183] En el estudio de Drici et al., la dihidrotestosterona redujo la sensibilidad a los efectos de la quinidina sobre el intervalo QT de animales.[184] En otros estudios se ha comprobado que las mujeres son más sensibles a los efectos de la quinidina sobre el intervalo QT,[185,186] lo cual demuestra que las hormonas sexuales poseen efectos directos sobre el tejido cardíaco; estos explicarían las diferencias en el intervalo QT basal[187] y

en la incidencia de taquicardia ventricular polimorfa entre hombres y mujeres.[183,188]

Los primeros pasos para tratar a los pacientes que sufren una taquicardia ventricular polimorfa consisten en suspender la medicación que prolonga el intervalo QT[189] y corregir las alteraciones electrolíticas. Los estudios observacionales respaldan el uso de sulfato de magnesio (2 g en bolo i.v., repitiendo una sola vez una dosis de 2 a 4 g, según la necesidad) para tratar la taquicardia ventricular polimorfa.[190] La eficacia del magnesio se corrobora por los datos de un estudio prospectivo y controlado con dos dosis de 5 g de magnesio, donde se confirmó que reducía la incidencia de taquicardia ventricular polimorfa y mejoraba la eficacia de la ibutilida en 476 casos de fibrilación o aleteo auriculares.[191] En una serie de casos se demostró que la isoprenalina o la estimulación ventricular abortaban la taquicardia ventricular polimorfa asociada con bradicardia y prolongación de QT de carácter yatrógeno.[192] Es imprescindible separar en clínica la taquicardia ventricular polimorfa de la TV polimorfa con un intervalo QT normal, ya que, en estos últimos casos, el magnesio no suele surtir efecto. La quinidina actúa bloqueando los receptores α e induciendo vasodilatación, por lo que puede producir hipotensión, sobre todo si el enfermo recibe al mismo tiempo nitratos u otros vasodilatadores.[193] Otras reacciones adversas son diarrea y vómitos (incidencia alta), acúfenos con concentraciones plasmáticas elevadas, trombocitopenia y bloqueo de la conducción de pacientes con una enfermedad conocida del sistema de conducción.[179,194,195] Se han descrito incrementos repentinos de la conducción AV y frecuencias ventriculares rápidas entre pacientes tratados con quinidina por un aleteo auricular que no habían presentado ningún bloqueo previo del nódulo AV con la digital.[193] Ello se debe a la disminución ligera de la frecuencia del aleteo y a la mayor conducción por el nódulo AV motivada por los efectos anticolinérgicos de la quinidina, que facilita una conducción 1:1 a través del nódulo AV, muchas veces con una frecuencia de 200 a 250 lpm. Este hecho reviste particular riesgo para los pacientes tratados con otros fármacos que prolongan el tiempo de conducción por el nódulo AV, como los β-agonistas.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El metabolismo de la quinidina es inhibido por la cimetidina e inducido por la fenitoína, el fenobarbital y la rifampicina; estos últimos disminuyen las concentraciones de quinidina hasta cifras a menudo subterapéuticas.[195-197] En clínica se ha descrito una intoxicación digitálica del 20 al 40% de los enfermos tratados con quinidina y digoxina de forma simultánea.[196] La magnitud de esta interacción depende de la dosis de quinidina y, en algunos casos, no aparece hasta que esta se eleva mucho.[198,199] El incremento de las concentraciones de digoxina se observa con la primera dosis de quinidina, por lo que, cuando se inicie tratamiento con quinidina, se recomienda reducir la dosis de digoxina a la mitad. Se ha descrito una interacción parecida con la quinidina y la digitoxina.

La quinidina es un sustrato de la isoenzima 3A4 del citocromo hepático P450 (CYP), pero es un potente inhibidor de CYP2D6.[200-203] Por eso, puede interferir en la biotransformación y las acciones de los fármacos que dependen de este citocromo para su metabolismo, como propafenona, mexiletina, flecainida, metoprolol, timolol, esparteína y bufuralol.[204] La quinidina empeora el bloqueo neuromuscular de los pacientes con miastenia grave y puede prolongar los efectos de la succinilcolina.[205,206]

Propafenona

APLICACIONES CLÍNICAS

La propafenona se desarrolló en Alemania, donde se lleva comercializando desde 1977. Se usa sobre todo para tratar las arritmias auriculares, la taquicardia paroxística supraventricular y las arritmias ventriculares de los pacientes con muy poca o ninguna cardiopatía y una función ventricular preservada.[207]

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

La propafenona posee una estructura muy parecida a la del propranolol y, según se ha comprobado en los estudios, se puede acumular durante su administración continuada hasta cifras que producen una inhibición β-adrenérgica de relevancia clínica.[208]

Como la mexiletina y la flecainida, la propafenona se elimina por una vía metabólica con un patrón de herencia polimorfa. Los pacientes con carencia de CYP2D6 eliminan la propafenona muy lentamente y no forman cantidades mensurables del metabolito potencialmente activo 5-hidroxipropafenona.[209-211] La acumulación de concentraciones altas de propafenona da lugar a un antagonismo importante de los receptores β en los metabolizadores lentos tratados con dosis bajas y altas y en los metabolizadores rápidos, pero solo con las dosis altas.[212] Pese a que el fenotipo metabólico no modifica de manera llamativa la respuesta antiarrítmica a la propafenona de muchos pacientes, está claro que influye en el grado de bloqueo β durante el tratamiento.[209]

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Las dosis eficaces varían entre 300 y 900 mg/día, repartidas en dos a cuatro tomas. Para evitar la acumulación inesperada de la acción farmacológica, la posología de propafenona no debe modificarse en intervalos menores de 3 días; los metabolizadores lentos tardan en excretar el fármaco precursor y los metabolitos se acumulan lentamente en los metabolizadores rápidos.

Los pacientes con una disminución de la función ventricular, sobre todo los tratados con propafenona, requieren una vigilancia cuidadosa de esta función, que podría empeorar por el antagonismo de los receptores β y/o el efecto inótropo negativo directo.[213]

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS EN LOS ESTADOS PATOLÓGICOS

Se recomienda reducir la posología normal de un 20 a un 30% para el tratamiento oral con comprimidos de liberación inmediata de los pacientes con disfunción hepática; no es necesario disminuir la dosis en caso de insuficiencia renal. La disfunción hepática grave aumenta la biodisponibilidad de la propafenona en un 70 frente al 3-40% con una función hepática preservada. No existen guías específicas, pero el fabricante aconseja reducir la dosis de las cápsulas de liberación diferida entre los pacientes con alteraciones de la función hepática.[214]

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Es muy poco probable que ocurran interacciones farmacológicas entre la propafenona y otros fármacos que utilizan o inhiben CYP2D6 para su metabolismo. Se ha documentado ya una interacción entre la propafenona y el metoprolol, y cabe esperarla con el timolol, muchos antidepresivos, muchos neurolépticos y quizá otros preparados.[215] La quinidina, que inhibe este citocromo, inhibe la formación de 5-hidroxipropafenona en los metabolizadores rápidos, pero la consecuencia clínica de esta inhibición se desconoce y es difícil de predecir.[216] Cuando se combina la quinidina con la propafenona se produce un bloqueo β mayor por las concentraciones más altas de propafenona y sus efectos bloqueantes de los receptores β.[217]

Flecainida

APLICACIONES CLÍNICAS

La flecainida ya no se considera un preparado de primera línea, a raíz del estudio CAST, para los pacientes con cardiopatía estructural, dado el riesgo de que aparezcan efectos proarrítmicos mortales.

Como la propafenona, la flecainida se utiliza sobre todo para tratar las arritmias auriculares, la taquicardia supraventricular paroxística y las arritmias ventriculares de pacientes con poca o ninguna cardiopatía y una función ventricular preservada.

MECANISMO DE ACCIÓN

La flecainida tiene una actividad bloqueante de los canales del sodio, y se considera que ejerce acciones de clase IC. También bloquea el canal rectificador diferido de potasio de los miocitos ventriculares felinos, acción que puede revestir importancia clínica.[218]

La flecainida frena más la velocidad de conducción intraventricular que el período refractario efectivo.[219] Prolonga los intervalos A-H y H-V y aumenta de forma mensurable los intervalos PR y QRS en el ECG de superficie, cuando se aplica en dosis terapéuticas. El intervalo QTc se prolonga ligeramente, sobre todo por la prolongación de QRS, pero su

capacidad para bloquear el canal rectificador diferido de potasio podría contribuir a las variaciones de QT.[220]

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

La biodisponibilidad sistémica de la flecainida, por vía oral, oscila entre el 90 y el 95% y casi toda la flecainida se metaboliza en el hígado hacia sus compuestos carentes de actividad farmacológica en las concentraciones plasmáticas habituales.[221,222] Como muchos otros antiarrítmicos, la flecainida es metabolizada por la CYP2D6.[223] La flecainida se elimina por los riñones en gran medida, de modo que la carencia enzimática surte poco efecto en la farmacocinética; no obstante, si estos pacientes con carencia enzimática sufren insuficiencia renal o si un paciente con insuficiencia renal recibe un fármaco que bloquee el metabolismo de la flecainida, es probable que aparezcan concentraciones extraordinariamente altas en el plasma.[224] La flecainida se elimina muy lentamente por las personas sanas, con una semivida que oscila entre 7 y 23 h y que suele prolongarse más, de 14 a 26 h, entre pacientes con cardiopatía, incluso en ausencia de IC.[221,225]

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La posología máxima de la flecainida en las arritmias ventriculares, tras administrar una dosis inicial de 100 mg cada 12 h, es de 150 mg de cada 12 h si el enfermo no sufre IC o renal. La dosis inicial recomendada para los pacientes con taquiarritmias ventriculares es de 50 o 100 mg cada 12 h. El intervalo de las concentraciones plasmáticas terapéuticas de flecainida oscila entre 200 y 1.000 ng/ml. No obstante, algunos pacientes presentan reacciones adversas con este tipo de concentraciones, aunque otros toleren concentraciones muy superiores.[226,227] Para disminuir la incidencia de las reacciones adversas hay que empezar con una dosis baja de flecainida, que se mantendrá hasta alcanzar el equilibrio (como mínimo, 4 días) y que se modificará según la respuesta clínica.

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS EN LOS ESTADOS PATOLÓGICOS

En caso de IC, la dosis inicial habitual es de 50 a 100 mg cada 12 h. Dado que del 7 al 9% de los enfermos blancos con insuficiencia renal carece de la enzima CYP2D6 y como la flecainida suele eliminarse a través de su metabolismo y excreción (renal), todos los pacientes con insuficiencia renal precisan dosis muy bajas, que se ajustarán con mucha lentitud y con el máximo cuidado.[228] Es imprescindible vigilar las concentraciones plasmáticas de los pacientes con enfermedad renal o disfunción cardíaca o hepática. El descenso importante de la fracción de eyección prolonga, en principio, la semivida de eliminación y, en consecuencia, el tiempo que se necesita para alcanzar el equilibrio; la disfunción renal o hepática reduce el aclaramiento y comporta concentraciones plasmáticas estacionarias más altas.

REACCIONES ADVERSAS

La flecainida puede inducir episodios proarrítmicos, incluso si se prescribe de acuerdo con las recomendaciones, sobre todo entre los enfermos con una cardiopatía grave o cuando se aplica flecainida en dosis altas.[229] Dados los efectos inótropos negativos que aparecen con las dosis necesarias para suprimir las arritmias, la flecainida causa un descenso mensurable en la función del ventrículo izquierdo (VI) de la mayoría de los pacientes.[230,231] La flecainida ya no se considera un preparado de primera línea, a raíz del aumento de la mortalidad observado en el estudio CAST y motivado por el riesgo de efectos proarrítmicos mortales. Además, sus acciones inótropas negativas restringen su uso a los pacientes con una función ventricular moderadamente y bien preservada.

Otros efectos secundarios de la flecainida son el descenso en la actividad del nódulo sinusal de pacientes con una disfunción conocida y la prolongación de los intervalos QRS y PR en el ECG de superficie.[232] Por otro lado, la flecainida incrementa los umbrales de estimulación hasta en un 200%, de manera que debe administrarse con cautela a los enfermos que dependan de un marcapasos.[233] Por último, incrementa el umbral para la desfibrilación eléctrica, de manera que obliga a examinar con cuidado a los enfermos con dispositivos implantados.[234]

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La cimetidina reduce el aclaramiento de la flecainida y prolonga su semivida de eliminación.[235] Los estudios con voluntarios sanos han revelado un incremento en las concentraciones plasmáticas de la digoxina y del propranolol si se coadministra flecainida.[236,237] No puede sorprender que el propranolol y la flecainida ejerzan efectos inótropos negativos aditivos. Se ha descrito una interacción con la amiodarona, que eleva las concentraciones plasmáticas de flecainida y obliga a reducir su posología.[238]

Sotalol

APLICACIONES CLÍNICAS

El sotalol es un β-bloqueante singular con efectos antiarrítmicos de clase II y III, pero, como β-bloqueante no selectivo, carece de actividad simpaticomimética intrínseca y estabilizadora de la membrana. Al igual que la amiodarona, el sotalol prolonga la DPA y aumenta el estado refractario. Se utiliza para tratar las arritmias auriculares o las arritmias ventriculares potencialmente mortales, incluida la TV sostenida. Sin embargo, no debe emplearse en las arritmias menores, puesto que resulta proarrítmico y aumenta el riesgo de taquicardia ventricular polimorfa. El sotalol resulta eficaz para mantener el ritmo sinusal de los pacientes con FA,[239] si bien la amiodarona ofrece mejores resultados en esta población, como indican los datos de los estudios Solatol Amiodarona Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T), Clinical Trial of Atrial Fibrillation (CTAF), y Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM).[240-242]

De todas maneras, todavía no se sabe si el sotalol mejora la supervivencia, en comparación con el uso del desfibrilador implantable. La FDA aprobó originalmente en octubre de 1992 el sotalol, con el nombre comercial de Betapace, para tratar las arritmias ventriculares potencialmente mortales. El d-sotalol –carente, en esencia, de actividad β-bloqueante y poseedor, casi exclusivamente, de efectos antiarrítmicos de clase III– se investigó como antiarrítmico para pacientes de alto riesgo con IM en el estudio Survival With Oral d-Sotalol (SWORD), pero el estudio se canceló prematuramente por la mayor mortalidad del grupo tratado con d-sotalol, en comparación con el del placebo. Este hallazgo probablemente obedeció a un mayor número de muertes por arritmia.[243] El producto comercial actual, Betapace AF, está destinado para uso en la FA y como advertencia expresa se señala que no posee eficacia para la conversión de la FA al ritmo sinusal, aunque pueda emplearse para prevenir la FA.[244] Aunque las dos presentaciones comerciales contienen sotalol, no se debe reemplazar Betapace AF por Betapace, ya que existen diferencias importantes en sus fichas técnicas, en lo referente a las indicaciones, posología, modo de administración y perfil de seguridad.[245,246] La FDA aprobó la forma inyectable de sotalol en julio de 2009.

El sotalol se puede utilizar también para tratar la taquicardia supraventricular paroxística, pero el mayor riesgo de proarritmia hace que los bloqueantes del nódulo AV –como la adenosina, los antagonistas del calcio y los β-bloqueantes– resulten más aconsejables, con excepción de los pacientes con arritmias auriculares y preexcitación, en los que están contraindicados estos bloqueantes AV.[86]

MECANISMO DE ACCIÓN

Además de sus efectos β-bloqueantes, el sotalol prolonga mucho el estado refractario de los tejidos auricular y ventricular, una acción antiarrítmica de clase III. Estas acciones reducen la frecuencia cardíaca y la conducción por el nódulo AV y aumentan el estado refractario de las aurículas, los ventrículos, el nódulo AV y las vías accesorias AV en sentido anterógrado y retrógrado.[247] Si se administran dosis de 160 a 640 mg/día, se advierten incrementos de 40 a 100 ms en el intervalo QT y de 10 a 40 ms en el intervalo QTc.[248]

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

La biodisponibilidad del sotalol por vía oral excede del 90% y sus concentraciones máximas aparecen entre 2,5 y 4 h después de aplicar la dosis. No se une a las proteínas del plasma y se excreta por los riñones en forma intacta, con una semivida de eliminación de aproximadamente 12 h. Debido a su semivida tan prolongada y a su posología (dos tomas

diarias), se aconseja medir la eficacia cuando se aproxime el final del intervalo posológico en la fase estacionaria. La edad no influye, por sí misma, en la farmacocinética del sotalol, aparte de los efectos debidos al descenso natural de la función renal que se observa con el envejecimiento.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial recomendada de sotalol por vía oral es de 80 mg cada 12 h. Si la función renal está relativamente conservada, el estado de equilibrio se alcanza a los 2-3 días. Si el examen con esta posología revela que no se ha producido la respuesta deseada y no hay signos de un efecto excesivo sobre la repolarización (QT > 500 ms), la dosis se puede incrementar hasta 160 mg, dos veces al día, y, si fuera necesario, hasta 240 mg, dos veces al día. Algunos enfermos con arritmias potencialmente mortales han requerido dosis de 640 mg/día. Se han empleado regímenes acelerados de ajuste de la dosis, con una vigilancia estrecha, sin que hayan aumentado aparentemente las reacciones adversas.[249]

Antes de iniciar el tratamiento o de aumentar la dosis de sotalol se aconseja medir el intervalo QT, la frecuencia cardíaca y el aclaramiento de creatinina (CLCR). La administración i.v. de sotalol está contraindicada si el valor basal de QT excede de 450 ms, la frecuencia cardíaca es inferior a 50 lpm o si el CLCR es menor de 40 ml/min. De acuerdo con la ficha técnica aprobada por la FDA, las dosis correspondientes son estas: 80 mg p.o. equivalen a 75 mg i.v., 120 mg p.o. equivalen a 112,5 mg i.v., y 160 mg p.o. equivalen a 150 mg i.v.[245,246]

En dos estudios controlados con placebo se examinó a pacientes en ritmo sinusal que habían experimentado al menos un episodio previo confirmado de FA y se comprobó que el sotalol, en dosis de 80 a 160 mg, dos veces al día, resulta seguro y eficaz.[239,250] Sin embargo, los clínicos deben saber que es imprescindible monitorizar el intervalo QT durante el tratamiento con sotalol; una cifra absoluta de QT mayor de 500 ms o la prolongación más allá de 60 ms, al margen del valor absoluto, aumentan considerablemente el riesgo de taquicardia ventricular polimorfa.

En un estudio aleatorizado y doble ciego se detectó que la infusión i.v. de 100 mg de sotalol durante 5 min resultaba más eficaz que la infusión de 100 mg de lidocaína durante 5 min en casos de TV monoforma sostenida, espontánea, con estabilidad hemodinámica en el entorno hospitalario.[251] En otro estudio sobre 109 pacientes con antecedentes de TV sostenida, espontánea e inducible, se demostró que la infusión de 1,5 mg/kg de sotalol durante 5 min o menos resultaba eficaz.[252]

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS EN LOS ESTADOS PATOLÓGICOS

El sotalol se elimina principalmente intacto por la orina, de modo que su posología debe ajustarse si se altera la función renal. Si el CLCR del enfermo es mayor que 60 ml/min, el intervalo posológico habitual es de 12 h. Si el CLCR varía entre 30 y 60 ml/min, el intervalo recomendado es de 24 h. Para valores de CLCR de 10 a 30 ml/min, el intervalo ha de prolongarse hasta 36-48 h o bien la dosis habitual se divide por la mitad y se administra cada 24 h. La posología de los pacientes con CLCR inferior a 10 ml/min debe individualizarse. Dado el mayor riesgo de arritmias y de ICC, los enfermos con un gasto cardíaco reducido precisan dosis más bajas y una cuidadosa vigilancia.

REACCIONES ADVERSAS

La aparición de taquicardia ventricular polimorfa es uno de los mayores problemas del tratamiento con sotalol. Hasta el cuarto trimestre de 2011 se habían notificado 244 casos de taquicardia ventricular polimorfa al Adverse Events Reporting System (AERS) de la FDA. Desde luego, la hipopotasemia, la hipomagnesemia y la bradicardia constituyen factores que predisponen a este tipo de arritmias durante el tratamiento con sotalol, como sucede con la administración de quinidina, disopiramida y procainamida. Es más común en las mujeres, en los enfermos con ICC y en aquellos con antecedentes de TV sostenida. La incidencia de taquicardia ventricular polimorfa se minimiza mediante el cribado meticuloso y el análisis de los factores predisponentes, como el sexo femenino, la bradicardia, la prolongación basal del intervalo QT y las alteraciones electrolíticas, en particular la hipopotasemia; el incremento cuidadoso de la dosis, comenzando por 160 mg/día, y la limitación de la prolongación máxima del intervalo QT hasta menos de 500 ms. No debe administrarse sotalol junto con otros fármacos que prolongan el intervalo QT. La lista de estos fármacos se encuentra en www.QTdrugs.org.

La incidencia de ICC reciente o progresiva se aproxima al 3% y se puede atenuar con el mayor inotropismo que supone la prolongación de la repolarización. Cabe esperar otros efectos secundarios, característicos de los β-bloqueantes, del tipo de broncoespasmo entre los enfermos asmáticos, enmascaramiento de los signos y síntomas de hipoglucemia entre los diabéticos y síndrome de retirada con hipersensibilidad catecolamínica.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El uso concomitante de sotalol con medicamentos que prolongan la repolarización puede aumentar el riesgo de taquicardia ventricular polimorfa. No se han descrito interacciones farmacocinéticas entre el sotalol y/o la warfarina, la digoxina, la colestiramina o la hidroclorotiacida. Dados los efectos β-bloqueantes del sotalol, es probable que aumenten sus acciones farmacológicas si se combina este fármaco con la amiodarona, los antagonistas del calcio, los antihipertensivos, la clonidina o los antiarrítmicos.

Amiodarona

APLICACIONES CLÍNICAS

Se ha descrito la eficacia de la amiodarona frente a multitud de arritmias. En muchos estudios de la literatura médica se expone la eficacia de la amiodarona para la conversión de la FA, la disminución de la respuesta ventricular en la FA, la taquicardia por reentrada en el nódulo AV y las taquicardias asociadas al síndrome de Wolff-Parkinson-White.[244,253,254]

Después de que se examinaran los efectos de los antiarrítmicos sobre la tasa de mortalidad a raíz de los resultados de CAST, en el estudio de la Veterans Administration, Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF STAT)[255] se investigaron los efectos de la amiodarona sobre la mortalidad total de pacientes con antecedentes de ICC, más de 10 extrasístoles ventriculares por hora en la monitorización ambulatoria y una fracción de eyección inferior al 40%. En este estudio no se hallaron diferencias entre los grupos del placebo y de la amiodarona. En el último decenio han terminado otros dos estudios principales sobre la amiodarona entre enfermos con un IM reciente, el Canadian Myocardial Infarction Amiodarona Trial (CAMIAT)[256] y el European Myocardial Infarction Amiodarona Trial (EMIAT)[257]. Los resultados de estos estudios son contradictorios, pues en ninguno se advirtió que la amiodarona redujera la mortalidad total, si bien en el estudio canadiense se notificó una menor incidencia de fibrilación ventricular y muerte por arritmia entre los supervivientes al IM con ectopia ventricular. Aún más, no se detectó ningún incremento de la mortalidad, como el observado con otros antiarrítmicos. Los metaanálisis de numerosos estudios sobre la amiodarona[258-261] han confirmado, en general, un ligero descenso en la tasa de mortalidad de los pacientes con enfermedad cardíaca. En el estudio promovido por los NIH Antiarrhythmics Versus Implanted Devices (AVID)[262] se encontró que los dispositivos reducían la mortalidad de los enfermos, reanimados tras una muerte súbita o una TV sostenida en mayor medida que la amiodarona.

En 1993 se comercializó en los EE. UU. una formulación i.v. de amiodarona. En tres estudios controlados, ya terminados, se comprobó la utilidad de la amiodarona frente a la taquicardia o fibrilación ventriculares recurrentes y potencialmente mortales, y al comparar tres dosis (125, 500 y 1.000 mg/día) se observó que las recidivas de las arritmias eran menores con las dosis más altas.[263] El principal efecto secundario consistió en hipotensión, cuya frecuencia resultó equivalente (aprox. 26%) en todos los grupos. En el segundo estudio, con un grupo similar de pacientes, se compararon dos dosis de amiodarona con el bretilio.[264] La frecuencia de episodios arrítmicos en las primeras 48 h del tratamiento se asemejó con la dosis alta de amiodarona y el bretilio, y tanto la dosis alta como el bretilio surtieron más efecto que la dosis baja de amiodarona. La hipotensión apareció con frecuencia en todos los grupos, pero significativamente más en el del bretilio. La FDA aprobó en 1998 la amiodarona para el tratamiento

i.v. de las arritmias ventriculares. Aunque todavía no se ha aprobado (ni se incluye en la ficha técnica), en un estudio se detectó la eficacia de la amiodarona i.v. para prevenir la FA postoperatoria.[265]

MECANISMO DE ACCIÓN

La amiodarona es un benzofurano yodado con una estructura semejante a la de la tiroxina y la procainamida, que se concibió originalmente como antianginoso. Casualmente se descubrió que suprimía multitud de arritmias ventriculares y supraventriculares. Se ha supuesto que su eficacia obedece a la prolongación del estado refractario y del potencial de acción del tejido miocárdico (actividad antiarrítmica de clase III de Vaughan Williams), pero la amiodarona ejerce muchas acciones farmacológicas. Las acciones responsables de su gran eficacia antiarrítmica todavía no se han identificado.

En los registros intracelulares de miocitos cardíacos de conejo, la amiodarona prolonga el potencial de acción y el estado refractario del miocardio auricular y ventricular y de las fibras de Purkinje, así como de los tejidos de los nódulos sinusal y AV. La amiodarona reduce la fase 3 de despolarización de las células miocárdicas, bloquea los canales del sodio en estado inactivo, retrasa la fase 4 de la despolarización del nódulo sinusal y frena la conducción por el nódulo AV.[266,267] Las acciones electrofisiológicas del metabolito principal de la amiodarona, la desetilamiodarona (DEA), se diferencian de la amiodarona; el metabolito posee más efecto sobre la conducción debido a sus acciones sobre los canales del sodio y, en consecuencia, sobre la conducción.[268] La inyección intracoronaria de amiodarona comporta muy pocos efectos cardíacos, en comparación con la capacidad de la DEA para prolongar el estado refractario del corazón.[269]

Las alteraciones electrofisiológicas humanas dependen de la vía de administración y de la duración del tratamiento. Cuando se administra amiodarona i.v. de manera inmediata, el intervalo AH se prolonga y los períodos refractarios del nódulo AV y de los tractos accesorios aumentan, aunque ello podría deberse a la presencia del solubilizando polisorbato 80, en la formulación i.v. No se han descrito cambios bruscos ni de la frecuencia sinusal ni del estado refractario auricular o ventricular que, sin embargo, se prolongan durante el tratamiento crónico por vía oral. El tratamiento crónico con amiodarona también alarga los intervalos AH y HV y los intervalos PR y QT del ECG de superficie. Existen notificaciones contradictorias sobre el curso cronológico de estas alteraciones y no está claro de qué manera guardan relación con la eficacia antiarrítmica.

Las variaciones en la DPA y en el estado refractario que se detectan en el hipotiroidismo se asemejan a las inducidas por la amiodarona por vía oral.[270] En los animales, estas alteraciones se previenen si se coadministra hormona tiroidea con la amiodarona,[271] lo que ha llevado a concluir que la eficacia antiarrítmica de la amiodarona se debe a que produce un «hipotiroidismo cardíaco». Este dato se apoya en la observación de que el principal metabolito de la amiodarona inhibe de forma no competitiva la unión de la hormona tiroidea a los receptores nucleares.[272] Por otro lado, la amiodarona provoca un bloqueo no competitivo de los receptores α y β,[273] los receptores muscarínicos,[274] y también bloquea los canales del calcio y sodio; cualquier combinación de estas podría contribuir a su actividad antiarrítmica.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

La amiodarona es un compuesto muy liposoluble con una farmacocinética sumamente variable y compleja. Se absorbe lentamente por el tubo digestivo y su biodisponibilidad varía del orden de cuatro veces.[275] La amiodarona se metaboliza mucho hacia DEA por la CYP3A4 y CYP2C8,[276,277] y apenas se excreta de forma intacta en la orina. Las concentraciones plasmáticas de DEA fluctúan entre 0,4 y 2 veces las de la amiodarona durante el tratamiento prolongado.[278] Este metabolito tiene una potencia antiarrítmica igual o superior a la de la amiodarona, tanto *in vitro* como en los modelos animales.[279] La amiodarona se concentra con rapidez en ciertos tejidos, incluido el miocardio, pero se acumula más lentamente en otros, como el tejido adiposo. Se redistribuye fuera del tejido miocárdico, mientras continúa acumulándose en el tejido adiposo y otros.[278,280] Hasta que se saturan todos los tejidos, la rápida redistribución fuera del miocardio podría explicar las recidivas tempranas de las arritmias cuando se suspende el tratamiento o se reduce velozmente la dosis. Dada la acumulación del fármaco en los tejidos, el volumen de distribución de la amiodarona es muy grande, de 20 a 200 l/kg.[280] Cuando se administra por vía i.v., la semivida plasmática hallada oscila entre 4,8 y 68,2 h;[281] la captación tisular es el principal factor que justifica el descenso de las concentraciones plasmáticas.A medida que se saturan los tejidos, el descenso de las concentraciones plasmáticas resulta, sin embargo, lento, como reflejo fundamentalmente de la excreción y redistribución lenta del fármaco fuera de los tejidos adiposo y muscular. Por eso, la eliminación del plasma es lenta y varía muchísimo, y las semividas fluctúan entre 13 y 103 días en el estado de equilibrio.[280] Es posible, asimismo, que la amiodarona inhiba su propia eliminación después del tratamiento crónico, lo que contribuiría a las diferencias de semivida en las fases iniciales del tratamiento y tras un tratamiento prolongado.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Si no se aplica ningún tipo de carga, la amiodarona tarda entre varias semanas y meses en alcanzar su actividad antiarrítmica; sin embargo, las dosis i.v. altas o la saturación oral aceleran el inicio de los efectos terapéuticos. En los pequeños estudios prospectivos se han aplicado dosis de carga de 600 a 1.400 mg/día durante 2 a 21 días.[282] En los estudios clínicos grandes más recientes se utilizó una dosis de carga menor, de 600 a 800 mg/día durante 14 días.[283,284] Dada su redistribución relativamente rápida fuera del tejido miocárdico, la dosis debe reducirse paulatinamente durante varias semanas. La dosis habitual de mantenimiento oscila entre 200 y 600 mg/día y, ante la naturaleza grave de las reacciones adversas, hay que prescribir la dosis mínima efectiva. Los pacientes con arritmias supraventriculares responden, a veces, a dosis menores que aquellos con arritmias ventriculares, pero hay muchas excepciones. La variabilidad farmacocinética en la biodisponibilidad por vía oral impide realizar generalizaciones como estas. Algunos enfermos con una absorción extensa (biodisponibilidad del 80 al 90%), incluso de las dosis bajas, pueden recibir la misma exposición que otras personas con una biodisponibilidad limitada tratadas con una dosis alta.

El fabricante aconseja, para la administración i.v., una infusión trifásica en las primeras 24 h: 150 mg durante 10 min, seguidos de 360 mg durante las 6 h siguientes, y finalmente 0,5 mg/min. Se puede mantener esta velocidad de infusión, pero se aconseja vigilar las concentraciones plasmáticas. Se pueden infundir 150 mg más durante 10 min si el paciente continúa con una taquicardia o fibrilación ventricular recurrentes o si la arritmia recidiva cuando se reduce la velocidad de infusión. Las concentraciones farmacológicas superiores a 3 mg/ml deben administrarse a través de un catéter central para evitar la flebitis. Las propiedades tensioactivas de este fármaco alteran, además, el tamaño de las gotas de las partículas infundidas y, por este motivo, las bombas que cuentan las gotas ofrecen una subestimación próxima al 30%.

Las concentraciones de amiodarona normalmente varían entre 1 y 2 μg/ml durante el tratamiento eficaz por vía oral.[285,286] Las concentraciones similares de DEA se acumulan durante el tratamiento y, aunque no se ha podido probar, es probable que contribuyan a la eficacia antiarrítmica. Dada la enorme superposición entre el intervalo de las concentraciones necesarias para suprimir las arritmias y el de las que comportan toxicidad, la monitorización de las concentraciones plasmáticas posee un valor limitado. Las cifras de amiodarona superiores a 3-4 μg/ml durante períodos prolongados se asocian claramente a una mayor incidencia de reacciones adversas.[287]

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS EN LOS ESTADOS PATOLÓGICOS

El tratamiento oral prolongado con amiodarona parece tolerarse bien, desde el punto de vista hemodinámico, por los enfermos con ICC. En el estudio de la Veterans Administration, expuesto más arriba, la amiodarona no prolongó la vida de los pacientes con ICC y arritmias, pero mejoró la función ventricular, de acuerdo con la fracción de eyección de radionúclidos.[283]

REACCIONES ADVERSAS

La amiodarona, en dosis i.v. superiores a 5 mg/kg, reduce la contractilidad cardíaca y la resistencia vascular y periférica y produce,

en ocasiones, una hipotensión grave. Como la administración oral de las dosis habituales mejora la contractilidad miocárdica, parte de este efecto, como los efectos electrofisiológicos descritos anteriormente, podría obedecer a las acciones del polisorbato 80 o del alcohol bencílico.

La seguridad de la amiodarona es un tema controvertido. En las primeras publicaciones se señalaba su extraordinaria tolerancia y se describía como el antiarrítmico «ideal». En algunos estudios se sigue afirmando que es bastante seguro y eficaz, incluso para tratar las arritmias infantiles.[288] La experiencia inicial con la amiodarona en los EE. UU., donde aparecieron, en muchos casos, reacciones intolerables y, a veces, mortales, podría deberse a las dosis altas que se precisan para controlar las arritmias potencialmente mortales. Cuando la situación no es tan urgente se aplican dosis más bajas, que se toleran mucho mejor. Es difícil estimar la incidencia de las reacciones adversas debido a esta variabilidad tan grande en la posología y la duración de los tratamientos.[289,290]

La reacción adversa más grave es la neumonitis intersticial moral,[291,292] posiblemente más común en los broncópatas. Es imprescindible la vigilancia, puesto que la neumonitis revierte si se detecta a tiempo. Es conveniente practicar una radiografía de tórax cada 3 meses, pero las pruebas seriadas de función respiratoria carecen de utilidad durante el seguimiento. El 4% de los enfermos que reciben tratamiento prolongado presenta hipertiroidismo o hipotiroidismo.[293] Durante los tratamientos largos se acumulan de forma casi universal microdepósitos corneales que, en numerosas ocasiones, evolucionan hasta interferir la visión.[294] Algunos pacientes blancos muestran un color gris pizarra o azulado de las zonas cutáneas expuestas.[295] Muchos refieren, además, fotosensibilidad, que en ocasiones se evita o alivia con protectores solares y una indumentaria adecuada; un 30% o más de los enfermos muestra una elevación anormal de las enzimas hepáticas en el suero y se ha descrito una progresión hacia ictericia y cirrosis en algunos de estos casos.[296,297] La realización de análisis seriados de laboratorio para detectar la toxicidad de la amiodarona es costosa y carece, en general, de valor; no obstante, es prudente solicitar análisis basales, como hemograma completo, bioquímica, pruebas de la función tiroidea y respiratoria, exploración con lámpara de hendidura y medición de las concentraciones sanguíneas de otros fármacos, si fuera posible, debido a las interacciones farmacológicas tan frecuentes.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La amiodarona interfiere en el aclaramiento de muchos fármacos. Esto podría obedecer a la formación de un complejo metabólicamente inactivo CYP Fe(II)-metabolito, que se ha descrito entre los animales tratados con amiodarona[298] y que explicaría el menor metabolismo y la acumulación inesperada de warfarina,[299] quinidina, procainamida, disopiramida, mexiletina y propafenona[300] con el consiguiente sangrado, bloqueo cardíaco o taquicardia ventricular polimorfa.[301-303] Sin embargo, ello no justifica la interacción con los fármacos que se eliminan fundamentalmente por los riñones, como la digoxina.[304] En este caso, el efecto está mediado por la inhibición de la glucoproteína P. La amiodarona podría alterar la eliminación de otros fármacos, por lo que debe administrarse siempre la dosis mínima eficaz.

Ibutilida

APLICACIONES CLÍNICAS

En 1995, la FDA aprobó la ibutilida para la conversión rápida de la fibrilación o aleteo auriculares de reciente comienzo,[305] y se han completado ya las pruebas en otras arritmias y entre pacientes con fibrilación y aleteo auriculares de larga duración (>90 días). La ibutilida no debe administrarse a pacientes con hipopotasemia, hipomagnesemia o prolongación basal de QTc por encima de 440 ms. Los estudios controlados con placebo, resumidos en la ficha técnica del fabricante, la tasa de conversión de la fibrilación y el aleteo auriculares, en comparación con el placebo, se aproximó al 2%. La ibutilida abortó la arritmia del 43 al 48% de los enfermos tratados con 1 mg, seguido de 0,5 o 1 mg. Alrededor del 20% de los enfermos respondieron a la primera infusión y aproximadamente el 25% de los que no lo hicieron obtuvieron una respuesta con la segunda infusión. La respuesta ocurrió, por lo general, a los 20-30 min (margen de 5 a 88 min) después de la infusión. La respuesta de los enfermos con fibrilación y aleteo auriculares no difirió significativamente en los primeros estudios realizados. Sin embargo, entre los pacientes con arritmias postoperatorias, la respuesta de aquellos con aleteo auricular es mayor, con una tasa de conversión del 53 al 72%, en comparación con el 20% del placebo.[306] La ibutilida podría resultar útil para la conversión de la FA en el síndrome de Wolff-Parkinson-White.[307,308]

MECANISMO DE ACCIÓN

La ibutilida es un análogo metanosulfamídico del sotalol, muy potente, que prolonga el potencial de acción cardíaco y posee una acción de clase III (es decir, alarga el estado refractario del corazón y el potencial de acción); al parecer, la ibutilida posee varios mecanismos de acción. Los datos del fabricante indican que la acción de clase III se debe al aumento de la corriente de entrada de sodio, observada con concentraciones de 10^{-7} mol/l en los miocitos ventriculares del cerdo de Guinea. Las concentraciones superiores (10^{-5} mol/l) aumentan la corriente de salida del potasio, que acorta el potencial de acción.[309] Otros investigadores han señalado, al igual que ocurre con la dofetilida, el sotalol y otras metanosulfamidas, que las concentraciones de ibutilida de 10^{-8} mol/l bloquean el componente rápido de la corriente rectificadora tardía de potasio, I_{Kr}, de los cardiocitos de ratones y seres humanos.[310]

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

La ibutilida solo se puede administrar por vía i.v. Cuando se aplica a lo largo de 10 min, se distribuye rápidamente de forma multiexponencial, y el componente relevante posee una semivida de 2 a 12 h (media: 6 h). La concentración plasmática y la farmacocinética varían mucho y se recomienda ajustar la dosis en función del peso. Este fármaco se elimina sobre todo por metabolismo oxidativo hepático con una β-oxidación secuencial hacia ocho metabolitos; el aclaramiento sistémico es rápido (aprox. 29 ml/min/kg), y la unión a las proteínas se acerca al 40%. De acuerdo con los modelos animales, solo uno de los metabolitos posee efectos antiarrítmicos de clase III parecidos a los de la ibutilida; sin embargo, la concentración plasmática de este metabolito es inferior al 10% de la de la ibutilida.[305] No se han efectuado estudios formales de interacción medicamentosa, por lo que no es posible prever las enzimas responsables de su biotransformación.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La ibutilida se administra, sin diluir o diluida en suero salino, en infusión durante 10 min. La dosis recomendada para un paciente con un peso superior a 60 kg es de 1 mg y para otro con un peso inferior a 60 kg, 0,01 mg/kg. Si no se logra la conversión de la arritmia en los 10 min que siguen a la finalización de la primera dosis, se puede administrar una segunda dosis de la misma magnitud. La conversión de las arritmias suele asociarse con las concentraciones máximas, por lo que es probable que las velocidades menores de infusión no surtan el mismo efecto.

Dado el riesgo importante de taquicardia ventricular polimorfa con la ibutilida, es imprescindible tratar a estos pacientes en un ambiente vigilado durante al menos 4 h. En la ficha técnica aprobada por la FDA se aconseja contar con personal capacitado, instalaciones adecuadas y medicación para la desfibrilación o reanimación.[305] Según un análisis retrospectivo, el pretratamiento con sulfato de magnesio reduce de un 20 a un 30% la incidencia estimada de taquicardia ventricular polimorfa (3-4%).[311] En otro estudio controlado posterior se observó que la administración de dos dosis de 5 g de sulfato de magnesio reducía la incidencia de taquicardia ventricular polimorfa asociada a la ibutilida.

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS EN LOS ESTADOS PATOLÓGICOS

No se han efectuado estudios específicos sobre la IC o las enfermedades renales y hepáticas. Los pacientes con una disfunción grave del VI corren más riesgo de presentar arritmias ventriculares, incluida la taquicardia ventricular polimorfa. La duración del efecto

farmacológico depende de su distribución, así que es muy probable que los pacientes con una ICC grave presenten volúmenes de distribución más bajos y, en consecuencia, una duración exagerada y prolongada de sus efectos.

Según el fabricante, es poco probable que los pacientes con alteraciones de la función hepática o renal precisen un ajuste posológico, puesto que la ibutilida está indicada para un tratamiento i.v. rápido (duración de 30 min o menos), se dosifica con un objetivo bien definido (terminación de la arritmia) y, por último, la distribución del medicamento parece ser uno de los mecanismos fundamentales para finalizar el efecto farmacológico. No obstante, a los pacientes con alteraciones de la función hepática hay que vigilarlos más allá del intervalo recomendado de 4 h.[305]

REACCIONES ADVERSAS

La reacción adversa más grave a la ibutilida es la taquicardia ventricular polimorfa; sin embargo, solo 586 pacientes participaron en los estudios previos a la comercialización y se descartó a aquellos con un QTC superior a 440 ms o con concentraciones de potasio inferiores a 4 mEq/l. A pesar de estas cautelas, la incidencia de TV polimorfa sostenida, con necesidad de cardioversión, representó el 1,7%. Otro 2,7% manifestó TV polimorfa no sostenida; un 4,9%, TV monomorfa no sostenida; un 1,5%, bloqueo AV, y un 1,9%, bloqueo de rama. El riesgo de TV polimorfa, según algunos estudios, alcanza el máximo entre las mujeres y entre los pacientes con signos de disfunción ventricular. La incidencia de estas reacciones adversas podría ser mayor en la práctica clínica general, donde los trastornos electrolíticos y los tratamientos concomitantes se dan con más frecuencia. Hasta el cuarto trimestre de 2011 se habían notificado, en total, 114 casos de taquicardia ventricular polimorfa asociados a la ibutilida (base de datos AERS de la FDA). También se han comunicado bradicardia y episodios múltiples de parada sinusal,[311,312] junto con un único caso de insuficiencia renal aguda.[313]

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se ha efectuado ningún estudio específico de interacción medicamentosa. La administración concomitante de β-bloqueantes o antagonistas del calcio no produce interacciones aparentes, pero hay pocos datos. En la ficha técnica del fabricante se previene frente a la combinación de ibutilida con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT (v. www.QTdrugs.org).[305] Durante el desarrollo de la ibutilida, este tipo de fármacos se suspendieron, como mínimo, cinco semividas antes de utilizar la ibutilida y no se volvieron a administrar hasta por lo menos 4 h después de la administración de esta última.

Dofetilida

APLICACIONES CLÍNICAS

La dofetilida se aprobó y comercializó en 2000 para el tratamiento oral de la fibrilación y el aleteo auriculares. En los estudios controlados sobre unos 1.000 pacientes, alrededor del 30% de aquellos con FA tratados con una dosis de 500 µg, dos veces al día, mostraron una conversión a un ritmo sinusal normal, frente al 6% del grupo testigo tratado con sotalol y el 1% de los tratados con un placebo. Se confirmó la prevención de recaídas entre el 62 y el 71% de los casos, que mantenían el ritmo sinusal al cabo de 6 meses, frente al 59% de los tratados con sotalol y el 26-37% de los que habían recibido un placebo (comunicación personal de S. Singh). En un gran estudio de mortalidad, el Danish Investigators of Arrhythmia and Mortality on Dofetilida (DiAMOND), se examinaron los efectos de la dofetilida sobre la tasa de mortalidad y la FA de 1.518 pacientes con una fracción de eyección reducida y síntomas de IC. La incidencia de ingreso por IC se redujo. La eficacia antiarrítmica de la dofetilida se confirmó por la menor incidencia de FA, pero no se advirtió ningún efecto favorable sobre la mortalidad,[314] lo que contrasta llamativamente con los incrementos previamente hallados en la tasa de mortalidad con los antagonistas del sodio (CAST y CAST II) y con el d-sotalol (SWORD). Como reserva frente a este hallazgo de seguridad, debe señalarse la contribución potencialmente importante del cribado y vigilancia extensos del posible daño. Aun con estas medidas, el 3,3% de los pacientes de este estudio sufrieron una taquicardia ventricular polimorfa. Dado el riesgo de taquicardia ventricular polimorfa, el fabricante exige que los médicos reciban una formación especial antes de prescribir dofetilida, y la FDA ha obligado a incluir una advertencia con un recuadro, dentro de la ficha técnica, para que el tratamiento se inicie en el hospital bajo monitorización continua del ECG durante al menos 3 días.

MECANISMO DE ACCIÓN

La dofetilida es uno de los bloqueantes I_{KR} más potentes que se han sintetizado. Otra posible ventaja es la prolongación dos veces mayor del potencial de acción auricular en comparación con el ventricular.[315] No parece que reduzca la función cardíaca en las dosis habituales, ni siquiera la de los pacientes con una fracción de eyección reducida.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

La dofetilida se absorbe bien por vía oral y se metaboliza parcialmente por la CYP3A4[316] hacia metabolitos inactivos, excretándose sobre todo en la orina. La semivida de eliminación varía entre 8 y 10 h en la mayoría de los casos, pero este valor se prolonga y el aclaramiento se reduce en los enfermos con insuficiencia renal. La dofetilida puede experimentar diversas interacciones farmacológicas porque es metabolizada por la CYP3A4 (v. más adelante) y es probable que algunas de estas interacciones incrementen el riesgo de taquicardia ventricular polimorfa.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de dofetilida es de 500 µg, dos veces al día. Se aconsejan dosis más bajas a los pacientes con una prolongación excesiva del intervalo QT con la dosis de 500 µg, dos veces al día. En el estudio clínico más amplio se definió como «excesivo» un valor superior a 550 ms o una prolongación de más del 20% frente al valor basal.

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS EN LOS ESTADOS PATOLÓGICOS

La dosis de los pacientes con enfermedades renales debe reducirse (250 µg, dos veces al día, para CLCR de 60 a 40 ml/min y 250 µg, cuatro veces al día, para CLCR de 40 a 20 ml/min). No hay datos sobre el ajuste posológico en casos de hepatopatía y no está claro si el mayor riesgo femenino de taquicardia ventricular polimorfa depende de una diferencia farmacocinética entre ambos sexos.

REACCIONES ADVERSAS

La principal reacción adversa a la dofetilida es la taquicardia ventricular polimorfa, cuya incidencia total durante el desarrollo clínico representó el 0,9%. En el estudio DiAMOND, el 3,3% de los enfermos con antecedentes de IC presentó una taquicardia ventricular polimorfa.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La administración concomitante de dofetilida más verapamilo, ketoconazol o cimetidina –pero no ranitidina– aumenta las concentraciones plasmáticas de la dofetilida, sobre todo las de los pacientes con insuficiencia renal.[317] Al tratarse de un sustrato de CYP3A4, cabe la posibilidad de interacción con la eritromicina, otros macrólidos o los antimicóticos. No se han descrito interacciones entre la dofetilida y la digoxina o la warfarina.

Adenosina

APLICACIONES CLÍNICAS

La adenosina es muy eficaz para la conversión aguda de la taquicardia paroxística supraventricular (TPSV) motivada por vías accesorias de reentrada. En dosis de 6 mg, el 60% de los enfermos responde y si se administra una dosis de 12 mg, lo hace un 32% adicional. Dados los efectos fugaces y relativamente selectivos de la adenosina sobre el nódulo AV, algunos han propuesto su uso como prueba diagnóstica en casos de taquicardia con un complejo ancho o estrecho.[318] No obstante, en la medida de lo posible, es preferible efectuar el diagnóstico correcto antes de administrar ningún medicamento, dado el riesgo de reacciones adversas.

MECANISMO DE ACCIÓN

La adenosina es un nucleósido que se forma dentro del organismo por la desfosforilación seriada del trifosfato de adenosina (ATP), o a partir del monofosfato cíclico de adenosina o a partir de la hidrólisis de la *S*-adenosilhomocisteína. La adenosina se forma tanto dentro como fuera de las células y sus acciones terminan enseguida tras su transporte activo a las células, seguido del metabolismo. Las acciones de la adenosina dependen mucho de la velocidad y de la vía de administración. Se cree que la inyección i.v. rápida por una vía venosa central activa los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo y suele ocasionar un incremento inicial de la presión arterial de 10 a 15 mmHg, seguido de un descenso pequeño y pasajero. Estos reflejos se atenúan durante la cirugía y, en estas circunstancias, la adenosina reduce las resistencias vasculares periféricas, aumenta el gasto cardíaco y acelera moderadamente la frecuencia cardíaca. Su inyección en bolo también produce efectos bifásicos sobre la frecuencia cardíaca. Unos 20 s después aparece una bradicardia sinusal que dura de 10 a 15 s y se sigue de una taquicardia sinusal atribuida a la activación de los quimiorreceptores. La activación de los quimiorreceptores carotídeos estimula la respiración y ocasiona una activación secundaria de los receptores de estiramiento pulmonar. La adenosina posee acciones directas que frenan la conducción por el nódulo AV, y puede ocasionar un bloqueo AV pasajero. La adenosina carece de efecto directo sobre el sistema de His-Purkinje, pero atenúa los efectos de la estimulación catecolamínica y, en los enfermos con un bloqueo cardíaco, produce una aceleración del ritmo de escape ventricular con la isoprenalina. La adenosina no modifica la conducción anterógrada y retrógrada por las vías accesorias. Las vías con una conducción decreciente suelen responder a la adenosina, probablemente porque se encuentran parcialmente despolarizadas y se pueden hiperpolarizar con la adenosina. Las inyecciones lentas en una vía periférica no suelen producir ningún beneficio clínico ni cambios en la presión arterial o en la frecuencia cardíaca.

El desarrollo de agonistas y antagonistas sintéticos de los receptores de adenosina ha permitido subclasificar los receptores como A_1 y A_2. Los receptores A_1 están presentes en las células miocárdicas y median en las acciones inótropa, dromótropa y cronótropa negativas de la adenosina. Los receptores A_2 están presentes en el endotelio y en las células musculares lisas vasculares y, cuando se activan, producen una vasodilatación coronaria.

La eficacia de la adenosina frente a la TPSV probablemente se deba a sus acciones sobre el miocardio auricular y el nódulo AV, del tipo de: 1) hiperpolarización de las células del nódulo sinusal y retraso de la frecuencia de descarga; 2) acortamiento del potencial de acción de las células auriculares, y 3) disminución de la velocidad de conducción por el nódulo AV. Estas acciones se deben a la activación de los subtipos de receptores de adenosina A_1, que originan una activación de la corriente de potasio $I_{ACh,Ado}$ regulada por la acetilcolina/adenosina e independiente del monofosfato cíclico de adenosina (AMPc).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Tras su inyección i.v. la adenosina es transportada rápidamente a los eritrocitos y células endoteliales. Su semivida de eliminación varía entre 1,5 y 10 s y el fármaco se metaboliza enseguida en el plasma y en las células para dar inosina y AMP. Los efectos farmacológicos máximos ocurren en los primeros 30 s de su inyección en una vía i.v. periférica, pero al cabo de 10 a 20 s si se usa una vía central.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La adenosina debe inyectarse por vía i.v. en una zona proximal del sistema y purgarse enseguida con 20 ml de suero salino. La dosis inicial para los adultos es de 6 mg, que se inyectan durante 1 a 2 s. Si persiste la arritmia, se puede inyectar una dosis de 12 mg entre 1 y 2 min después, dosis que podría repetirse, aunque el fabricante desaconseja aplicar dosis superiores a 12 mg. Se ha propuesto un régimen posológico basado en el peso corporal: dosis inicial de 50 μg/kg, con incrementos de 50 μg/kg hasta que se corte la TPSV o aparezcan efectos secundarios intolerables.[319] Los pacientes que han recibido cafeína o teofilina requieren dosis más altas, dados los efectos antagonistas sobre los receptores A_1. Se recomiendan dosis menores para los enfermos tratados con dipiridamol o carbamacepina.

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS EN LOS ESTADOS PATOLÓGICOS

Aunque la farmacocinética de la adenosina presumiblemente no cambia en los casos de enfermedad renal o hepática, estos pacientes suelen mostrar alteraciones electrolíticas que pueden alterar la respuesta clínica. No se ha descrito que los pacientes con ICC respondan de forma anómala pero, al parecer, los receptores de trasplantes de corazón necesitan entre un tercio y un quinto de la dosis habitual, debido a su hipersensibilidad por desnervación.[320]

REACCIONES ADVERSAS

La adenosina está contraindicada en los pacientes con enfermedad del nódulo sinusal o bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado, a menos que el enfermo tenga un marcapasos funcionante. Ante el aclaramiento veloz de la adenosina, los efectos secundarios como rubefacción facial, disnea u opresión torácica duran menos de 60 s. La administración intrapulmonar de adenosina ha precipitado broncoespasmo entre pacientes asmáticos, pero no se ha descrito con su administración i.v. Otros efectos secundarios más raros son náuseas, aturdimiento, cefalea, sudoración, palpitaciones, hipotensión y visión borrosa. La teofilina por vía i.v., recomendada para revertir los efectos de la adenosina, debe prepararse y estar lista para su inyección a los enfermos de alto riesgo.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Algunas interacciones conocidas aumentan o reducen la actividad de la adenosina. El pretratamiento con dipiridamol aumenta la potencia de la adenosina, probablemente porque bloquea su captación celular.[320] Por otro lado, la cafeína y la teofilina antagonizan las acciones de la adenosina,[318,321] y el fabricante advierte de que la carbamacepina puede potenciar las acciones de la adenosina.[322]

Dronedarona

APLICACIONES CLÍNICAS

La FDA aprobó en julio de 2009 la dronedarona para recudir el ingreso hospitalario por fibrilación o aleteo auriculares persistentes o recidivantes. La dronedarona es un antiarrítmico desarrollado para alcanzar una eficacia parecida a la de la amiodarona, pero con una mayor seguridad y tolerabilidad. La comparación entre la dronedarona, la amiodarona y un placebo en el estudio Efficacy and Safety of Dronedarone versus Amiodarone for the Manteinance of Sinus Rhythm in Patients with Atrial Fibrillation (DIONYSOS) se basó en una variable primaria combinada de eficacia: recidiva de la FA, que incluía la cardioversión eléctrica infructuosa, ausencia de conversión espontánea, y ausencia de cardioversión eléctrica o abandono prematuro del estudio, así como en una variable principal de seguridad que consistía en la frecuencia acumulada de reacciones específicas en los ojos, piel, tiroides, hígado, aparato respiratorio, sistema nervioso y aparato digestivo, o en la retirada prematura del medicamento del estudio después de una reacción adversa. Los resultados revelaron que el 75,1% del grupo de dronedarona había alcanzado la variable combinada de eficacia a los 12 meses frente al 58,8% del de amiodarona (razón de riesgo instantáneo [HR]: 1,59; intervalo de confianza [IC] al 95%: 1,28 a 1,98; $P < 0,0001$), debido sobre todo a la recidiva de la FA con la dronedarona en comparación con la amiodarona (63,5 frente a 42%). La recidiva de la FA, tras una cardioversión satisfactoria, representó el 36,5% con dronedarona y el 24,3% con amiodarona, respectivamente. La retirada prematura de la medicación tendió a ocurrir menos veces con la dronedarona (10,4 frente a 13,3%). La frecuencia de la variable principal de seguridad llegó al 39,3% con dronedarona y al 44,5% con amiodarona, al cabo de 12 meses (HR: 0,8; IC al 95%: 0,6 a 1,07; $P = 0,129$). Estos resultados obedecieron principalmente al menor número de reacciones tiroideas, neurológicas, cutáneas u oculares en el grupo de dronedarona.[323]

La ficha técnica de dronedarona contiene una advertencia con recuadro que contraindica su uso por pacientes con IC de clase IV de la New York Heart Association (NYHA) o de clase II a III de NYHA con una

descompensación reciente que hubiese precisado ingreso hospitalario o remisión a un centro especializado en IC.[324] Esta advertencia deriva de los resultados del European Trial of Dronedarona in Moderate to Severe Congestive Heart Failure (ANDROMEDA), donde se produjeron abandonos prematuros del estudio.[325] A diferencia de los estudios anteriores con dronedarona,[326,327] en ANDROMEDA se reclutó a enfermos de alto riesgo con IC sintomática y disfunción sistólica grave del VI. El incremento doble de la mortalidad, hallado en ANDROMEDA, obedeció sobre todo a la progresión de la IC.[325] Dadas las modificaciones en la estructura química de la dronedarona –es decir, la exclusión del yodo y la adición de un grupo metanosulfonílico–, la dronedarona posee menos lipofilia, con lo que su semivida es más corta (13 a 19 h) que la de la amiodarona (58 días), y se acumula menos en los tejidos que esta última. Estas características de la dronedarona supuestamente contribuyen a mejorar su perfil de seguridad; sin embargo, no se han efectuado estudios de más de 12 meses. La dronedarona está indicada para reducir el riesgo de ingreso por causa cardiovascular de pacientes con FA paroxística o persistente, que se encuentran en ritmo sinusal o que necesitan cardioversión y han presentado un episodio reciente de FA, además de mostrar factores asociados de riesgo cardiovascular: edad mayor de 70 años, hipertensión, diabetes, accidente cerebrovascular previo, diámetro de la aurícula izquierda de 50 mm o más, o fracción de eyección del VI inferior al 40%. (V. la exposición del estudio PALLAS en el capítulo 20.)

MECANISMO DE ACCIÓN

La dronedarona es un análogo benzofuránico de la amiodarona. El mecanismo exacto de acción de la dronedarona no se conoce todavía pero, al igual que la amiodarona, la dronedarona ejerce efectos electrofisiológicos complejos que pertenecen a las cuatro categorías de Vaughan Williams. Como fármaco dotado de efectos de clase III, la dronedarona prolonga la DPA y los períodos refractarios al inhibir las corrientes de potasio I_{Kr}, I_{K1}, I_{KACh} e I_{sus}. También inhibe los canales del sodio, lo que determina un descenso en la pendiente de la fase de despolarización del potencial de acción, efecto de clase IB, aparte de inhibir los canales del calcio lentos de tipo L, efecto de clase IV. Por último, la dronedarona surte efectos antiadrenérgicos (clase II). La dronedarona prolongó significativamente el intervalo R-R y QT de personas sanas y lo hizo en función de la dosis.[328,329] La eliminación del yodo, descrita más arriba, perseguía disminuir asimismo el riesgo de alteraciones de la función tiroidea, riesgo conocido del tratamiento con amiodarona. En los estudios con animales se señala que la dronedarona no modifica los valores plasmáticos circulantes de las hormonas tiroideas.[330,331]

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

La dronedarona se administra por vía oral. La dronedarona y sus metabolitos se unen en más del 98% de las proteínas del plasma, en particular a la albúmina, y esta unión no resulta saturable. La dronedarona se metaboliza ampliamente, sobre todo a través de la isoenzima CYP3A4. El metabolito activo principal, la desbutil-dronedarona, tiene una potencia de 0,1 a 0,3 veces la de la dronedarona. Se conocen, además, cerca de otros 30 metabolitos no caracterizados de la dronedarona. Alrededor del 6% de la dronedarona radiactiva se elimina en la orina y el 84% lo hace con las heces, principalmente como metabolitos. La semivida de eliminación de la dronedarona varía entre 13 y 19 h.[332]

La dronedarona posee propiedades electrofisiológicas de las cuatro categorías de Vaughan Williams. La dronedarona se ha evaluado entre voluntarios sanos en dosis múltiples de hasta 1.600 mg por vía oral, una vez al día, u 800 mg por vía oral, dos veces al día, durante 14 días o 1.600 mg, por vía oral, dos veces al día, durante 10 días. El grupo que recibió 400 mg, dos veces al día, experimentó una prolongación, dependiente de la dosis, del intervalo PR de 5 ms, frente al alargamiento de hasta 50 ms en el grupo tratado con 1.600 mg, dos veces al día. Se describió un efecto similar, asociado a la dosis, frente al intervalo QT: alargamiento de 10 ms en el grupo de 400 mg, dos veces al día, y de hasta 25 ms en el grupo de 1.600 mg, dos veces al día.[333]

AJUSTE POSOLÓGICO INDIVIDUALIZADO

En dos estudios, el European Trial in Atrial Fibrillation Patients Receiving Dronedarona for the Maintenance of Sinus Rhythm (EURIDIS) y el American-Australian-African Trial with Dronedarone in Atrial Fibrillation Patients for the Maintenance of Sinus Rhythm (ADONIS), con un mismo diseño multicéntrico, doble ciego y aleatorizado se evaluó la eficacia de la dronedarona (400 mg, dos veces al día; n = 828) frente a la de un placebo (n = 409) para mantener el ritmo sinusal a lo largo de 12 meses en casos de fibrilación o aleteo auriculares. La mediana del tiempo hasta la primera recidiva de la arritmia se prolongó significativamente más en el grupo de dronedarona que en el del placebo (EURIDIS: 96 frente a 41 días, $P = 0{,}01$; ADONIS: 158 frente a 59 días, $P = 0{,}002$). Además, en ambos estudios, las tasas de recidiva de la FA fueron significativamente más bajas en el grupo de dronedarona, que en el del placebo (EURIDIS: 67,1 frente a 77,5%, respectivamente; ADONIS: 61,1 frente a 72,8%, respectivamente).[334]

En el estudio Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedarone 400 mg bid for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from any Cause in Patients with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter (ATHENA) participaron 4.628 enfermos con fibrilación o aleteo auriculares. En este estudio se incluyó a pacientes con IC estable, pero se descartó a aquellos con una descompensación clínica. La variable principal fue el tiempo transcurrido hasta el primer ingreso por un episodio cardiovascular (CV) o hasta la muerte por cualquier causa. Se observaron ingresos de causa CV o fallecimientos de 917 pacientes (39,4%) del grupo placebo y de 734 (31,9%) del grupo de dronedarona. Hubo 116 muertes (5%) en el grupo de dronedarona y 139 (6%) en el del placebo. De todas estas muertes, 63 (2,7%) se atribuyeron a causas CV –causas cardíacas no arrítmicas, arritmias, causas vasculares no cardíacas– en el grupo de dronedarona, y 90 (3,9%) a episodios CV al grupo del placebo; la diferencia obedeció al número diferente de arritmias entre los grupos de dronedarona y placebo (26 [1,1%] frente a 48 [2,1%], respectivamente).[335]

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS EN LOS ESTADOS PATOLÓGICOS

Existen datos limitados pero, de acuerdo con la ficha técnica aprobada por la FDA, no se precisan ajustes posológicos en las alteraciones leves o moderadas de la función hepática. De todas maneras, la dronedarona está contraindicada en las alteraciones hepáticas graves. No existen guías específicas para el ajuste posológico en caso de insuficiencia renal.[324]

REACCIONES ADVERSAS

El 51% de los enfermos tratados con dronedarona, frente al 21% de los que recibieron placebo, experimentan un incremento en la concentración sérica de creatinina del 10% o más a los 5 días del inicio del tratamiento.[336]

Los efectos CV de la dronedarona son difíciles de separar de la extensión de su actividad farmacológica normal. En el estudio de resultados ATHENA, el 3,5% de los pacientes del grupo de dronedarona notificó bradicardia, frente al 1,2% de los tratados con un placebo ($P < 0{,}001$).[335] De acuerdo con los datos combinados de EURIDIS y ADONIS, el 2,7% de los enfermos del grupo de dronedarona, frente al 2% de los del grupo placebo, sufrieron bradicardia ($P = 0{,}56$), y la frecuencia cardíaca basal se redujo en el grupo de dronedarona en un 6,8% ($P < 0{,}001$).[334]

Según el fabricante, la prolongación de QT, definida como un alargamiento mayor de 450 ms en los hombres y de 470 ms en las mujeres, afectó al 28% de los enfermos que habían recibido dronedarona en los estudios clínicos, frente al 19% de los tratados con un placebo. Un paciente del estudio ATHENA sufrió una taquicardia ventricular polimorfa mientras recibía dronedarona. Los datos combinados de EURIDIS y ADONIS demuestran que, en comparación con el placebo, la dronedarona prolonga el intervalo QT_C en 9 ms ($P < 0{,}001$) sin modificar significativamente la duración de QRS. Hasta el cuarto trimestre de 2011, al registro de reacciones adversas de la FDA (AERS) se habían remitido, en total, 47 notificaciones de taquicardia ventricular polimorfa asociadas a la dronedarona.

La dronedarona comporta una progresión de la IC y aumenta la tasa de mortalidad de los pacientes con IC de clase IV de NYHA o de clase II a III con una descompensación reciente que precisa el ingreso en el hospital o traslado a un centro especializado en IC; estos estados representan contraindicaciones absolutas para la dronedarona, de acuerdo con la ficha técnica aprobada por la FDA.[324,327]

Otras contraindicaciones son el uso por mujeres embarazadas o lactantes; la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4, del tipo de ketoconazol, claritromicina o algunos antirretrovirales, como nelfinavir o ritonavir; el bloqueo AV de segundo o tercer grado; la enfermedad del nódulo sinusal, salvo que se combine con un marcapasos; una frecuencia cardíaca inferior a 50 lpm; un intervalo QT_C de 500 ms o más, y un intervalo PR mayor de 280 ms.[324]

La ficha técnica aprobada por la FDA contiene asimismo una advertencia sobre la posible hepatotoxicidad, que incluye la insuficiencia hepática potencialmente mortal.[324] Se han notificado varios casos de lesión hepatocelular e insuficiencia hepática entre pacientes tratados con dronedarona. Se conocen dos casos de insuficiencia hepática aguda, que precisaron trasplante, de pacientes con enzimas hepáticas previamente normales en el suero. En ambas ocasiones, los pacientes eran mujeres de unos 70 años y la insuficiencia hepática sucedió en los primeros 6 meses de tratamiento. En el primer caso, la enferma acudió por ictericia, coagulopatía, elevación de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia que progresaron hacia encefalopatía hepática. En el segundo, la enferma presentó debilidad, dolor abdominal, coagulopatía, elevación de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia. En las dos ocasiones no se reconoció ninguna otra causa de la insuficiencia hepática y el hígado explantado mostraba una extensa necrosis. Se ignora si la vigilancia de las enzimas hepáticas séricas previene el daño hepático grave, pero se aconseja a los clínicos analizar periódicamente las enzimas hepáticas en el suero de todo paciente tratado con dronedarona, sobre todo durante los primeros 6 meses. El tratamiento con dronedarona se suspenderá de inmediato si se sospecha una lesión hepática, y se solicitará un análisis de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina en el suero. La dronedarona no se reanudará si el paciente ha sufrido daño hepático durante el tratamiento y no se dispone de otra explicación del mismo.[337]

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La dronedarona es un sustrato y un inhibidor de CYP3A4, así como un inhibidor de CYP2D6 que también puede anular el transporte por la glucoproteína P.[332] Por eso, se recomienda cautela cuando se administren otros fármacos metabolizados por estos sistemas de la CYP450 hepática. Las concentraciones de digoxina prácticamente se duplican y las de simvastatina se multiplican por un margen de dos a cuatro, cuando estos fármacos se administran al mismo tiempo que la dronedarona. Los β-bloqueantes y los antagonistas del calcio (diltiacem y verapamilo) también interaccionan con la dronedarona.[338,339] Como se trata de fármacos CV utilizados a menudo por pacientes que reciben tratamiento por una FA, se aconseja a los clínicos que estén atentos a las posibles interacciones y que vigilen cuidadosamente a los pacientes para ajustar la dosis y evitar la bradicardia o la posible toxicidad, según el caso.

Apéndice

La eliminación de un fármaco de la circulación general (compartimento central) a través del hígado, los riñones, los pulmones, etc., se puede contemplar a partir de los conceptos fundamentales del equilibrio de masas, la velocidad de entrada del fármaco y su velocidad de salida. Si se parte de las condiciones de equilibrio –es decir, se supone que el fármaco alcanza una distribución equilibrada en el órgano o glándula responsables de su eliminación– el proceso de eliminación será la única causa que explique cualquier diferencia entre las concentraciones arteriales y venosas y dicho fármaco. En el caso del órgano (riñón) y de la glándula (hígado) que se encargan fundamentalmente de la eliminación, este estado suele alcanzarse poco después de la administración i.v., dado el elevado flujo a través de estos tejidos. La velocidad de entrada del fármaco D_i en un órgano o glándula excretores se puede expresar así, donde Q representa el flujo sanguíneo y C_a la concentración arterial del fármaco:

$$D_i = Q \times C_a$$

Así pues, mientras que Q sigue representando el flujo sanguíneo y C_v la concentración venosa del fármaco, la velocidad con la que el fármaco sale del tejido excretor (R_o) puede expresarse de la siguiente manera:

$$R_o = Q \times C_v$$

Considerando las dos ecuaciones anteriores, la tasa de extracción (R_E, eliminación del fármaco a través del tejido excretor) se expresa de este modo:

$$R_E = Q \times C_a - C_v$$

Un parámetro importante es la razón de extracción *(E)*, que puede adoptar cualquier valor entre 0 y 1 y denota la fracción extraída del fármaco; se expresa de este modo:

$$E = C_a - C_v / C_a$$

La extracción hepática está influida por los efectos moduladores sobre las enzimas metabolizadoras de los fármacos (p. ej., inhibición o inducción de CYP450). Este hecho posee una enorme repercusión en el aclaramiento hepático de los fármacos con coeficientes de extracción bajos. La eliminación hepática disminuye cuando dos o más fármacos, administrados de forma concomitante, compiten por la misma enzima, o se satura la capacidad de la enzima como consecuencia, por ejemplo, de la administración de dosis altas.

Este tipo de metabolismo, dependiente de la dosis, que sucede durante el primer paso se ha descrito para diversos fármacos, como propranolol, metoprolol, lorcainida y fenitoína. En el contexto de las interacciones farmacológicas, el aumento del aclaramiento intrínseco por la inducción enzimática da lugar a un mayor coeficiente de extracción y a una mayor biodisponibilidad del compuesto diana. Por otro lado, en caso de inhibición enzimática disminuirán tanto el coeficiente de extracción como la biodisponibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. CAST investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321(6):406-412.
2. Greene HL, Roden DM, Katz RJ, et al. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: first CAST … then CAST-II. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(5):894-898.
3. Hine LK, Laird N, Hewitt P, Chalmers TC. Meta-analytic evidence against prophylactic use of lidocaine in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989;149(12):2694-2698.
4. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest as a result of ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999;341:871-878.
5. Packer DL, Prutkin JM, Hellkamp AS, et al. Impact of implantable cardioverter-defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: analysis from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure trial. *Circulation* 2009;120(22):2170-2176.
6. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, SWORD Investigators. et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. Survival With ORal D-sotalol. *Lancet* 1996;348(9019):7-12.
7. Pratt CM, Camm AJ, Cooper W, et al. Mortality in the Survival With ORal D-sotalol (SWORD) trial: why did patients die? *Am J Cardiol* 1998;81(7):869-876.
8. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337(22):1576-1583.
9. Sharma A, Epstein AE, Herre JM, DAVID Investigators. et al. A comparison of the AVID and DAVID trials of implantable defibrillators. *Am J Cardiol* 2005;95(12):1431-1435.
10. Krol RB, Saksena S, Prakash A. Interactions of antiarrhythmic drugs with implantable defibrillator therapy for atrial and ventricular tachyarrhythmias. *Curr Cardiol Rep* 1999;1(4):282-288.
11. Dorian P. Combination ICD and drug treatments: best options. *Resuscitation* 2000;45(3):S3-S6.
12. Singer I, Al-Khalidi HR, et al. Placebo-controlled, randomized clinical trial of azimilide for prevention of ventricular tachyarrhythmias in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Circulation* 2004;110:3646-3654.
13. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984;24(4):129-147.
14. Milne JR, Hellestrand KJ, Bexton RS, et al. Class 1 antiarrhythmic drugs: characteristic electrocardiographic differences when assessed by atrial and ventricular pacing. *Eur Heart J* 1984;5(2):99-107.
15. Harrison DC. Antiarrhythmic drug classification: new science and practical applications. *Am J Cardiol* 1985;56:185-187.
16. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. The Sicilian gambit: a new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 1991;84(4):1831-1851.

17. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol* 1952;117(4):500-544.
18. Hondeghem LM, Katzung BG. Antiarrhythmic agents: the modulated receptor mechanism of action of sodium and calcium channel blocking drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1984;24: 387-423.
19. Hondeghem LM, Katzung BO. Time- and voltage-dependent interactions of antiarrhythmic drugs with cardiac sodium channels. *Biochim Biophys Acta* 1977;474:373-398.
20. Varro A, Elharrar V, Surawicz B. Frequency-dependent effects of several class I antiarrhythmic drugs on V_{max} of action potential upstroke in canine Purkinje fibers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985;7: 482-492.
21. Gianelly R, von der Groeben JO, Spivack AP, et al. Effect of lidocaine on ventricular arrhythmias in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1967;277:1215-1219.
22. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009;120(22):2271-2306.
23. ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Advanced Cardiac Life Support Part 7. 2: Management of Cardiac Arrest. *Circulation* 2005;112:IV-58-IV-66.
24. Mandel WJ, Bigger JT Jr. Electrophysiologic effects of lidocaine on isolated canine and rabbit atrial tissue. *J Pharmacol Exp Ther* 1971;178(1):81-93.
25. Aomine M. Electrophysiological effects of lidocaine on isolated guinea pig Purkinje fibers: comparison with its effects on papillary muscle. *Gen Pharmacol* 1989;20(1):99-104.
26. *Xylocaine (lidocaine hydrochloride injection, USP) package insert*, Wilmington, DE, 2012, AstraZeneca LP.
27. Sinatra ST, Jeresaty RM. Enhanced atrioventricular conduction atrial fibrillation after lidocaine administration. *JAMA* 1977;237(13):1356-1357.
28. Danahy DT, Aronow WS. Lidocaine-induced cardiac rate changes in atrial fibrillation and atrial flutter. *Am Heart J* 1978;95(4):474-482.
29. Endresen K, Amlie JP. Acute effects of lidocaine on repolarization and conduction in patients with coronary artery disease. *Clin Pharmacol Ther* 1989;45(4):387-395.
30. Marrouche NF, Reddy RK, Wittkowsky AK, Bardy GH. High-dose bolus lidocaine for chemical cardioversion of atrial fibrillation: a prospective, randomized, double-blind crossover trial. *Am Heart J* 2000;139(6):E8-E11.
31. Dangman KH, Hoffman BF. In vivo and in vitro antiarrhythmic and arrhythmogenic effects of N-acetyl procainamide. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;217(3):851-862.
32. Roden DM, Reele SB, Higgins SB, et al. Antiarrhythmic efficacy, pharmacokinetics and safety of N-acetylprocainamide in human subjects: comparison with procainamide. *Am J Cardiol* 1980;46(3):463-468.
33. Thompson KA, Blair IA, Woosley RL, Roden DM. Comparative in vitro electrophysiology of quinidine, its major metabolites and dihydroquinidine. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;241(1): 84-90.
34. Kunkel F, Rowland M, Scheinman MM. The electrophysiologic effects of lidocaine in patients with intraventricular conduction defects. *Circulation* 1974;49(5):894-899.
35. Roos JC, Dunning AJ. Effects of lidocaine on impulse formation and conduction defects in man. *Am Heart J* 1975;89(6):686-699.
36. Stenson RE, Constantino RT, Harrison DC. Interrelationships of hepatic blood flow, cardiac output, and blood levels of lidocaine in man. *Circulation* 1971;43(2):205-211.
37. Zito RA, Reid PR. Lidocaine kinetics predicted by indocyanine green clearance. *N Engl J Med* 1978;298(21):1160-1163.
38. Blumer J, Strong JM, Atkinson AJ Jr. The convulsant potency of lidocaine and its N-dealkylated metabolites. *J Pharmacol Exp Ther* 1973;186(1):31-36.
39. Narang PK, Crouthamel WG, Carliner NH, Fisher ML. Lidocaine and its active metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 1978;24:654-662.
40. Thomson PD, Melmon KL, Richardson JA, et al. Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease, and renal failure in humans. *Ann Intern Med* 1973;78(4):499-508.
41. Wyman MG, Slaughter RL, Farolino DA, et al. Multiple bolus technique for lidocaine administration in acute ischemic heart disease. II. Treatment of refractory ventricular arrhythmias and the pharmacokinetic significance of severe left ventricular failure. *J Am Coll Cardiol* 1983;2(4):764-769.
42. Stargel WW, Shand DG, Routledge PA, Barchowsky A, Wagner GS. Clinical comparison of rapid infusion and multiple injection methods for lidocaine loading. *Am Heart J* 1981;102(5):872-876.
43. Alderman EL, Kerber RE, Harrison DC. Evaluation of lidocaine resistance in man using intermittent large-dose infusion techniques. *Am J Cardiol* 1974;34(3):342-349.
44. De Martin S, Orlando R, Bertoli M, Pegoraro P, Palatini P. Differential effect of chronic renal failure on the pharmacokinetics of lidocaine in patients receiving and not receiving hemodialysis. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80(6):597-606.
45. Richard C, Berdeaux A, Delion F, et al. Effect of mechanical ventilation on hepatic drug pharmacokinetics. *Chest* 1986;90(6):837-841.
46. LeLorier J, Grenon D, Latour Y, et al. Pharmacokinetics of lidocaine after prolonged intravenous infusions in uncomplicated myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1977;87(6):700-706.
47. Routledge PA, Shand DG, Barchowsky A, Wagner G, Stargel WW. Relationship between alpha 1-acid glycoprotein and lidocaine disposition in myocardial infarction. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):154-157.
48. Reference deleted in proofs.
49. Dhingra RC, Deedwania PC, Cummings JM, et al. Electrophysiologic effects of lidocaine on sinus node and atrium in patients with and without sinoatrial dysfunction. *Circulation* 1978;57(3):448-454.
50. Ishii Y, Mitsuda H, Eno S, et al. Electrophysiological effects of lidocaine in sick sinus syndrome. *Jpn Heart J* 1980;21(1):27-34.
51. Keidar S, Grenadier E, Palant A. Sinoatrial arrest due to lidocaine injection in sick sinus syndrome during amiodarone administration. *Am Heart J* 1982;104(6):1384-1385.
52. Côte P, Harrison DC, Basile J, Schroeder JS. Hemodynamic interaction of procainamide and lidocaine after experimental myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1973;32(7):937-942.
53. Olkkola KT, Isohanni MH, Hamunen K, et al. The effect of erythromycin and fluvoxamine on the pharmacokinetics of intravenous lidocaine. *Anesth Analg* 2005;100:1352-1356.
54. Orlando R, Piccoli P, De Martin S, et al. Cytochrome P450 1A2 is a major determinant of lidocaine metabolism in vivo: effects of liver function. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:80-88.
55. Wang JS, Backman JT, Wen X, et al. Fluvoxamine is a more potent inhibitor of lidocaine metabolism than ketoconazole and erythromycin in vitro. *Pharmacol Toxicol* 1999;85:201-205.
56. Wang JS, Backman JT, Taavitsainen P, et al. Involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in lidocaine N-deethylation and 3-hydroxylation in humans. *Drug Metab Dispos* 2000;28:959-965.
57. Ochs HR, Carstens G, Greenblatt DJ. Reduction in lidocaine clearance during continuous infusion and by coadministration of propranolol. *N Engl J Med* 1980;303(7):373-377.
58. Powell JR, Donn KH. Histamine H2-antagonist drug interactions in perspective: mechanistic concepts and clinical implications. *Am J Med* 1984;77(Suppl 5B):57-84.
59. Stracke J, Meyer UE, Schumacher HE, et al. Mexiletine in the treatment of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992;15:1550-1555.
60. Duff HJ, Roden D, Primm RK, Oates JA, Woosley RL. Mexiletine in the treatment of resistant ventricular arrhythmias: enhancement of efficacy and reduction of dose-related side effects by combination with quinidine. *Circulation* 1983;67(5):1124-1128.
61. Mason JW, Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1993;329(7):452-458.
62. Kobayashi A, Yamazaki N, Kobayashi T, et al. Efficacy of combination therapy with mexiletine and a low dose of propranolol for premature ventricular arrhythmias. *Jpn Circ J* 1990;54(12):1486-1496.
63. Yeung-Lai-Wah JA, Murdock CJ, Boone J, Kerr CR. Propafenone-mexiletine combination for the treatment of sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(3):547-551.
64. Morita H, Hirabayashi K, Nozaki S, et al. Chronic effect of oral mexiletine administration on left ventricular contractility in patients with congestive heart failure: a study based on mitral regurgitant flow velocity measured by continuous-wave Doppler echocardiography. *J Clin Pharmacol* 1995;35(5):478-483.
65. Woosley RL, Wang T, Stone W, et al. Pharmacology, electrophysiology, and pharmacokinetics of mexiletine. *Am Heart J* 1984;107(5 Pt 2):1058-1065.
66. Prescott LF, Clemens JA, Pottage A. Absorption, distribution, and elimination of mexiletine. *Postgrad Med J* 1977;53(Suppl 1):50-55.
67. Brown JE, Shand DG. Therapeutic drug monitoring of antiarrhythmic agents. *Clin Pharmacokinet* 1982;7(2):125-148.
68. Beckett AH, Chidomere EC. The distribution, metabolism and excretion of mexiletine in man. *Postgrad Med J* 1977;53(Suppl 1):60-68.
69. Otani M, Fukuda T, Naohara M, et al. Impact of CYP2D6*10 on mexiletine pharmacokinetics in healthy adult volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59(5-6):395-399.
70. Campbell NP, Kelly JG, Adgey AA, Shanks RG. The clinical pharmacology of mexiletine. *Br J Clin Pharmacol* 1978;6(2):103-108.
71. Moak JP, Smith RT, Garson A Jr. Mexilitine: an effective antiarrhythmic drug for treatment of ventricular arrhythmias in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:824-829.
72. El Allaf D, Henrard L, Crochelet L, et al. Pharmacokinetics of mexiletine in renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14(3):431-435.
73. Leahey EB Jr, Giardina E-GV, Bigger JT Jr. Effect of ventricular failure on steady state kinetics of mexiletine. *Clin Res* 1980;26:239A.
74. Pentikäinen PJ, Hietakorpi S, Halinen MO, Lampinen LM. Cirrhosis of the liver markedly impairs the elimination of mexiletine. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30(1):83-88.
75. Mexiletine package insert.North Wales, PA, Teva Pharmaceuticals.
76. Girmann G, Pees H, Scheurlen PG. Pseudothrombocytopenia and mexiletine. *Ann Intern Med* 1984;100(5):767.
77. Fasola GP, D'Osualdo F, de Pangher V, Barducci E. Thrombocytopenia and mexiletine. *Ann Intern Med* 1984;100(1):162.
78. Gambhir DS, Yadav BS, Gupta R, Bahl VK, Khalilullah M. Electrophysiological effects of mexiletine in patients of sinus node dysfunction and intraventricular conduction defects. *Indian Heart J* 1986;38(3):173-178.
79. Kolecki PF, Curry SC. Poisoning by sodium channel blocking agents. *Crit Care Clin* 1997;13(4):829-848.
80. Ravid S, Podrid PJ, Lampert S, Lown B. Congestive heart failure induced by six of the newer antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol* 1989;14(5):1326-1330.
81. Ballas SL, Baughman KL, Griffith LS, Veltri EP. Mexiletine-associated left ventricular dysfunction: a case study. *Md Med J* 1991;40(6):519-520.
82. Gottlieb SS, Weinberg M. Cardiodepressant effects of mexiletine in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 1992;13(1):22-27.
83. Campbell RW, Mexiletine. *N Engl J Med* 1987;316(1):29-34.
84. Pentikäinen PJ, Koivula IH, Hiltunen HA. Effect of rifampicin treatment on the kinetics of mexiletine. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;23(3):261-266.
85. Bigger JT Jr. The interaction of mexiletine with other cardiovascular drugs. *Am Heart J* 1984;107(5 Pt 2):1079-1085.
86. Neumar RW, Otto CW, Link MS, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support—2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122(18 Suppl 3):S729-S767.
87. Simonian SM, Lotfipour S, Wall C, Langdorf MI. Challenging the superiority of amiodarone for rate control in Wolff-Parkinson-White and atrial fibrillation. *Intern Emerg Med* 2010;5(5):421-426.
88. Gorgels AP, van den Dool A, Hofs A, et al. Comparison of procainamide and lidocaine in terminating sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1996;78:43-46.
89. Roden DM, Reele SB, Higgins SB, et al. Antiarrhythmic efficacy, pharmacokinetics and safety of N-acetylprocainamide in human subjects: comparison with procainamide. *Am J Cardiol* 1980;46(3):463-468.
90. Funck-Brentano C, Light RT, Lineberry MD, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of N-acetyl procainamide and procainamide in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;14(3):364-373.
91. Dangman KH, Miura DS. Effects of therapeutic concentrations of procainamide on transmembrane action potentials of normal and infarct zone Purkinje fibers and ventricular muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;13(6):846-852.
92. Zipes DP. Proarrhythmic effects of antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 1987;59(11):26E-31E.
93. Hondeghem LM, Snyders DJ. Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go: reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence. *Circulation* 1990;81(2):686-690.
94. Roden DM. Current status of class III antiarrhythmic drug therapy. *Am J Cardiol* 1993;72(6):44B-49B.

95. Roden DM, Reele SB, Higgins SB, et al. Antiarrhythmic efficacy, pharmacokinetics and safety of N-acetylprocainamide in human subjects: comparison with procainamide. *Am J Cardiol* 1980;46(3):463-468.
96. Giardina EG, Heissenbuttel RH, Bigger JT Jr. Intermittent intravenous procaine amide to treat ventricular arrhythmias: correlation of plasma concentration with effect on arrhythmia, electrocardiogram, and blood pressure. *Ann Intern Med* 1973;78(2):183-193.
97. Lima JJ, Goldfarb AL, Conti DR, et al. Safety and efficacy of procainamide infusions. *Am J Cardiol* 1979;43(1):98-105.
98. Karlsson E. Clinical pharmacokinetics of procainamide. *Clin Pharmacokinet* 1978;3(2):97-107.
99. du Souich P, Erill S. Metabolism of procainamide in patients with chronic heart failure, chronic respiratory failure and chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;14(1):21-27.
100. Kessler KM, Kayden DS, Estes DM, et al. Procainamide pharmacokinetics in patients with acute myocardial infarction or congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1986;7(5):1131-1139.
101. Tisdale JE, Rudis MI, Padhi ID, et al. Disposition of procainamide in patients with chronic congestive heart failure receiving medical therapy. *J Clin Pharmacol* 1996;36(1):35-41.
102. Chow MJ, Piergies AA, Bowsher DJ, et al. Torsade de pointes induced by N-acetylprocainamide. *J Am Coll Cardiol* 1984;4(3):621-624.
103. Stratmann HG, Walter KE, Kennedy HL. Torsade de pointes associated with elevated N-acetylprocainamide levels. *Am Heart J* 1985;109(2):375-377.
104. Piergies AA, Ruo TI, Jansyn EM, Belknap SM, Atkinson AJ Jr. Effect kinetics of N-acetylprocainamide-induced QT interval prolongation. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42(1):107-112.
105. Pronestyl (procainamide HCL) package insert, New York, NY, 2012, Bristol-Myers Squibb.
106. Lertora JJ, King LW, Donkor KA. The inotropic actions of N-acetylprocainamide: blockade and reversal by propranolol. *Angiology* 1986;37(12 Pt 2):939-949.
107. Kim HG, Friedman HS. Procainamide-induced sinus node dysfunction in patients with chronic renal failure. *Chest* 1979;76(6):699-701.
108. Ladd AT. Procainamide-induced lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1962;267:1357-1358.
109. Sanford HS, Michaelson AK, Halpern MM. Procainamide-induced lupus erythematosus syndrome. *Dis Chest* 1967;51(2):172-176.
110. Yung R, Chang S, Hemati N, Johnson K, Richardson B. Mechanisms of drug-induced lupus. IV. Comparison of procainamide and hydralazine with analogs in vitro and in vivo. *Arthritis Rheum* 1997;40(8):1436-1443.
111. Reidenberg MM, Drayer DE. Procainamide, N-acetylprocainamide, antinuclear antibody and systemic lupus erythematosus. *Angiology* 1986;37(12 Pt 2):968-971.
112. Clark DW. Genetically determined variability in acetylation and oxidation. Therapeutic implications. Drugs 1985;29(4):342-375.
113. Lessard E, Hamelin BA, Labbé L, et al. Involvement of CYP2D6 activity in the N-oxidation of procainamide in man. *Pharmacogenetics* 1999;9(6):683-696.
114. Ghose MK. Pericardial tamponade: a presenting manifestation of procainamide-induced lupus erythematosus. *Am J Med* 1975;58(4):581-585.
115. Rothman IK, Amorosi EL. Procainamide-induced agranulocytosis and thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 1979;139(2):246-247.
116. Wang RI, Schuller G. Agranulocytosis following procainamide administration. *Am Heart J* 1969;78(2):282-284.
117. Konttinen YP, Tuominen L. Reversible procainamide-induced agranulocytosis twice in one patient. *Lancet* 1971;2(7730):925.
118. Riker J, Baker J, Swanson M. Bone marrow granulomas and neutropenia associated with procainamide: report of a case. *Arch Intern Med* 1978;138(11):1731-1732.
119. Crook JE, Woosley RL, Leftwich RB, Natelson EA. Agranulocytosis during combined procainamide and phenytoin therapy. *South Med J* 1979;72(12):1599-1601.
120. Nagesh KG, Poulose KP, Tseng TH, Schadchehr A. Procainamide-induced agranulocytosis: report of two cases and review. *J Kans Med Soc* 1980;81(1):18-24.
121. Berger BE, Hauser DJ. Agranulocytosis due to new sustained-release procainamide. *Am Heart J* 1983;105(6):1035-1036.
122. Meisner DJ, Carlson RJ, Gottlieb AJ. Thrombocytopenia following sustained-release procainamide. *Arch Intern Med* 1985;145(4):700-702.
123. Malters PB, Salem AG. Agranulocytosis secondary to extended-release procainamide: a case report and review of the literature. A case of agranulocytosis caused by procainamide in a patient who had undergone open-heart surgery. *S D J Med* 1987;40(2):7-10.
124. Freed JS, Reiner MA. Septic complications of procainamide-induced agranulocytosis: report of two cases. *Mt Sinai J Med* 1988;55(2):194-197.
125. Abe H, Suzuka H, Tasaki H, Kuroiwa A. Sustained-release procainamide-induced reversible granulocytopenia after myocardial infarction. *Jpn Heart J* 1995;36(4):483-487.
126. Leahey EB Jr, Reiffel JA, Giardina EG, Bigger JT Jr. The effect of quinidine and other oral antiarrhythmic drugs on serum digoxin: a prospective study. *Ann Intern Med* 1980;92(5):605-608.
127. Christian CD Jr, Meredith CG, Speeg KV Jr. Cimetidine inhibits renal procainamide clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36(2):221-227.
128. Higbee MD, Wood JS, Mead RA. Procainamide-cimetidine interaction: a potential toxic interaction in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1984;32(2):162-164.
129. Bauer LA, Black D, Gensler A. Procainamide–cimetidine drug interaction in elderly male patients. *J Am Geriatr Soc* 1990;38(4):467-469.
130. Somogyi A, McLean A, Heinzow B. Cimetidine–procainamide pharmacokinetic interaction in man: evidence of competition for tubular secretion of basic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25(3):339-345.
131. Somogyi A, Bochner F. Dose and concentration dependent effect of ranitidine on procainamide disposition and renal clearance in man. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18(2):175-181.
132. Norpace (disopyramide) package insert, New York, NY, 2012, Pfizer US Pharmaceuticals.
133. Birkhead JS, Vaughan Williams EM. Dual effect of disopyramide on atrial and atrioventricular conduction and refractory periods. *Br Heart J* 1977;39(6):657-660.
134. Spurrell RA, Thorburn CW, Camm J, Sowton E, Deuchar DC. Effects of disopyramide on electrophysiological properties of specialized conduction system in man and on accessory atrioventricular pathway in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Br Heart J* 1975;37(8):861-867.
135. Dubetz DK, Brown NN, Hooper WD, Eadie MJ, Tyrer JH. Disopyramide pharmacokinetics and bioavailability. *Br J Clin Pharmacol* 1978;6(3):279-281.
136. Rangno RE, Warnica W, Ogilvie RI, Kreeft J, Bridger E. Correlation of disopyramide pharmacokinetics with efficacy in ventricular tachyarrhythmia. *J Int Med Res* 1976;4(1 Suppl):54-58.
137. Hinderling PH, Garrett ER. Pharmacodynamics of the antiarrhythmic disopyramide in healthy humans: correlation of the kinetics of the drug and its effects. *J Pharmacokinet Biopharm* 1976;4(3):231-242.
138. Meffin PJ, Robert EW, Winkle RA, et al. Role of concentration-dependent plasma protein binding in disopyramide disposition. *J Pharmacokinet Biopharm* 1979;7(1):29-46.
139. Davies RF, Siddoway LA, Shaw L, et al. Immediate- versus controlled-release disopyramide: importance of saturable binding. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54(1):16-22.
140. Pedersen LE, Bonde J, Graudal NA, et al. Quantitative and qualitative binding characteristics of disopyramide in serum from patients with decreased renal and hepatic function. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23(1):41-46.
141. Edvardsson N, Olsson SB. Clinical value of plasma concentrations of antiarrhythmic drugs. *Eur Heart J* 1987;8(Suppl A):83-89.
142. Kumana CR, Rambihar VS, Tanser PH, et al. A placebo-controlled study to determine the efficacy of oral disopyramide phosphate for the prophylaxis of ventricular dysrhythmias after acute myocardial infarction. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14(4):519-527.
143. Podrid PJ, Schoeneberger A, Lown B. Congestive heart failure caused by oral disopyramide. *N Engl J Med* 1980;302(11):614-617.
144. Johnston A, Henry JA, Warrington SJ, Hamer NA. Pharmacokinetics of oral disopyramide phosphate in patients with renal impairment. *Br J Clin Pharmacol* 1980;10(3):245-248.
145. Bonde J, Graudal NA, Pedersen LE, et al. Kinetics of disopyramide in decreased hepatic function. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;31(1):73-77.
146. Woosley RL, Funck-Brentano C. Overview of the clinical pharmacology of antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 1988;61(2):61A-69A.
147. Frucht J, Freimann I, Merin S. Ocular side effects of disopyramide. *Br J Ophthalmol* 1984;68(12):890-891.
148. Brown JH, Wetzel GT, Dunlap J. Activation and blockade of cardiac muscarinic receptors by endogenous acetylcholine and cholinesterase inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther* 1982;223(1):20-24.
149. Tzivoni D, Keren A, Stern S, Gottlieb S. Disopyramide-induced torsade de pointes. *Arch Intern Med* 1981;141(7):946-947.
150. Keren A, Tzivoni D, Gottlieb S, Benhorin J, Stern S. Atypical ventricular tachycardia (torsade de pointes) induced by amiodarone: arrhythmia previously induced by quinidine and disopyramide. *Chest* 1982;81(3):384-386.
151. Wilkinson PR, Desai J, Hollister J, et al. Electrophysiologic effects of disopyramide in patients with atrioventricular nodal dysfunction. *Circulation* 1982;66(6):1211-1216.
152. LaBarre A, Strauss HC, Scheinman MM, et al. Electrophysiologic effects of disopyramide phosphate on sinus node function in patients with sinus node dysfunction. *Circulation* 1979;59(2):226-235.
153. Hayashi Y, Ikeda U, Hashimoto T, et al. Torsades de pointes ventricular tachycardia induced by clarithromycin and disopyramide in the presence of hypokalemia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22(4 Pt 1):672-674.
154. Risler T, Burk M, Peters U, Grabensee B, Seipel L. On the interaction between digoxin and disopyramide. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34(2):176-180.
155. Sylvén C, Anderson P. Evidence that disopyramide does not interact with warfarin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286(6372):1181.
156. Echizen H, Tanizaki M, Tatsuno J, et al. Identification of CYP3A4 as the enzyme involved in the mono-N-dealkylation of disopyramide enantiomers in humans. *Drug Metab Dispos* 2000;28(8):937-944.
157. Kessler JM, Keys PW, Stafford RW. Disopyramide and phenytoin interaction. *Clin Pharm* 1982;1(3):263-264.
158. Cumming AD, Robertson C. Interaction between disopyramide and practolol. *Br Med J* 1979;2(6200):1264.
159. Naccarelli GV, Dorian P, Hohnloser SH, Coumel P, Flecainide Multicenter Atrial Fibrillation Study Group. Prospective comparison of flecainide versus quinidine for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation/flutter. *Am J Cardiol* 1996;77(3):53A-59A.
160. Juul-Moller S, Edvardson N, Rehnqvist-Ahlberg N. Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct cardioversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1990;82:1932-1939.
161. Borgeat A, Goy JJ, Maendly R, et al. Flecainide versus quinidine for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1986;58(6):496-498.
162. Makynen PJ, Kossinen PJ, Saaristo TE, Liisanantti RK. Comparison of encainide and quinidine for supraventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1988;62(Suppl):55L-59L.
163. Sheldon R, Duff H, Koshman ML. Antiarrhythmic activity of quinine in humans. *Circulation* 1995;92(10):2944-2950.
164. Mason JW, Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1993;329(7):452-458.
165. Morganroth J, Goin JE. Quinidine-related mortality in the short-to-medium-term treatment of ventricular arrhythmias: a meta-analysis. *Circulation* 1991;84(5):1977-1983.
166. Holford NH, Coates PE, Guentert TW, Riegelman S, Sheiner LB. The effect of quinidine and its metabolites on the electrocardiogram and systolic time intervals: concentration–effect relationships. *Br J Clin Pharmacol* 1981;11(2):187-195.
167. Sokolow M, Edgar AL. Blood quinidine concentrations as a guide in the treatment of cardiac arrhythmias. *Circulation* 1950;1:576-592.
168. Vozeh S, Oti-Amoako K, Uematsu T, Follath F. Antiarrhythmic activity of two quinidine metabolites in experimental reperfusion arrhythmia: relative potency and pharmacodynamic interaction with the parent drug. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;243(1):297-301.
169. Vozeh S, Bindschedler M, Ha HR, et al. Pharmacodynamics of 3-hydroxyquinidine alone and in combination with quinidine in healthy persons. *Am J Cardiol* 1987;59(6):681-684.
170. Kavanagh KM, Wyse DG, Mitchell LB, et al. Contribution of quinidine metabolites to electrophysiologic responses in human subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46(3):352-358.
171. Thompson KA, Blair IA, Woosley RL, Roden DM. Comparative in vitro electrophysiology of quinidine, its major metabolites and dihydroquinidine. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;241(1):84-90.
172. Drayer DE, Lorenzo B, Reidenberg MM. Liquid chromatography and fluorescence spectroscopy compared with a homogeneous enzyme immunoassay technique for determining quinidine in serum. *Clin Chem* 1981;27(2):308-310.
173. Lehmann CR, Boran KJ, Pierson WP, Melikian AP, Wright GJ. Quinidine assays: enzyme immunoassay versus high performance liquid chromatography. *Ther Drug Monit* 1986;8(3):336-339.
174. Drayer DE, Lowenthal DT, Restivo KM, et al. Steady-state serum levels of quinidine and active metabolites in cardiac patients with varying degrees of renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1978;24(1):31-39.
175. Kessler KM, Humphries WC Jr, Black M, Spann JF. Quinidine pharmacokinetics in patients with cirrhosis or receiving propranolol. *Am Heart J* 1978;96(5):627-635.
176. Ochs HR, Greenblatt DJ, Woo E. Clinical pharmacokinetics of quinidine. *Clin Pharmacokinet* 1980;5(2):150-168.

177. Kay GN, Plumb VJ, Arciniegas JG, Henthorn RW, Waldo AL. Torsade de pointes: the long-short initiating sequence and other clinical features: observations in 32 patients. *J Am Coll Cardiol* 1983;2(5):806-817.
178. Gottlieb SS, Weinberg M. Hemodynamic and neurohormonal effects of quinidine in patients with severe left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991;67(8):728-731.
179. Cohen IS, Jick H, Cohen SI. Adverse reactions to quinidine in hospitalized patients: findings based on data from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Prog Cardiovasc Dis* 1977;20(2):151-163.
180. Roden DM, Hoffman BF. Action potential prolongation and induction of abnormal automaticity by low quinidine concentrations in canine Purkinje fibers: relationship to potassium and cycle length. *Circ Res* 1985;56(6):857-867.
181. Dargie HJ, Cleland JG, Leckie BJ, et al. Relation of arrhythmias and electrolyte abnormalities to survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1987;75(5 Pt 2):IV98-IV107.
182. Roden DM, Woosley RL, Primm RK. Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: implications for patient care. *Am Heart J* 1986;111(6):1088-1093.
183. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993;270(21):2590-2597.
184. Drici MD, Burklow TR, Haridasse V, Glazer RI, Woosley RL. Sex hormones prolong the QT interval and downregulate potassium channel expression in the rabbit heart. *Circulation* 1996;94(6):1471-1474.
185. Benton RE, Sale M, Flockhart DA, Woosley RL. Greater quinidine-induced QTc interval prolongation in women. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67(4):413-418.
186. El-Eraky H, Thomas SH. Effects of sex on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of quinidine. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(2):198-204.
187. Bidoggia H, Maciel JP, Capalozza N, et al. Sex differences on the electrocardiographic pattern of cardiac repolarization: possible role of testosterone. *Am Heart J* 2000;140(4):678-683.
188. Ebert SN, Liu XK, Woosley RL. Female gender as a risk factor for drug-induced cardiac arrhythmias: evaluation of clinical and experimental evidence. *J Womens Health* 1998;7(5):547-557.
189. Woosley RL. QT drug lists by risk group. Arizona Center for Education and Research on Therapeutics. Available at http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm. Accessed May 2012.
190. Tzivoni D, Banai S, Schuger C, et al. Treatment of torsades de pointes with magnesium sulfate. *Circulation* 1988;77:392-397.
191. Patsilinakos S, Christou A, Kafkas N, et al. Effect of high doses of magnesium on converting ibutilide to a safe and more effective agent. *Am J Cardiol* 2010;106:673-676.
192. Keren A, Tzivoni D, Gavish D, et al. Etiology, warning signs and therapy of torsade de pointes: a study of 10 patients. *Circulation* 1981;64:1167-1174.
193. Schmid PG, Nelson LD, Mark AL, Heistad DD, Abboud FM. Inhibition of adrenergic vasoconstriction by quinidine. *J Pharmacol Exp Ther* 1974;188(1):124-134.
194. Quinidine gluconate injection package insert. Indianapolis, IN, Eli Lilly Co.
195. Nair MR, Duvernoy WF, Leichtman DA. Severe leukopenia and thrombocytopenia secondary to quinidine. *Clin Cardiol* 1981;4(5):247-257.
196. Polish LB, Branch RA, Fitzgerald GA. Digitoxin–quinidine interaction: potentiation during administration of cimetidine. *South Med J* 1981 May;74(5):633-634.
197. Data JL, Wilkinson GR, Nies AS. Interaction of quinidine with anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 1976;294(13):699-702.
198. Leahey EB Jr, Reiffel JA, Drusin RE, et al. Interaction between quinidine and digoxin. *JAMA* 1978;240(6):533-534.
199. Bussey HI. The influence of quinidine and other agents on digitalis glycosides. *Am Heart J* 1982;104(2 Pt 1):289-302.
200. Brinn R, Brøsen K, Gram LF, Haghfelt T, Otton SV. Sparteine oxidation is practically abolished in quinidine-treated patients. *Br J Clin Pharmacol* 1986;22(2):194-197.
201. Speirs CJ, Murray S, Boobis AR, Seddon CE, Davies DS. Quinidine and the identification of drugs whose elimination is impaired in subjects classified as poor metabolizers of debrisoquine. *Br J Clin Pharmacol* 1986;22(6):739-743.
202. Guengerich FP, Müller-Enoch D, Blair IA. Oxidation of quinidine by human liver cytochrome P-450. *Mol Pharmacol* 1986;30(3):287-295.
203. Mikus G, Ha HR, Vozeh S, et al. Pharmacokinetics and metabolism of quinidine in extensive and poor metabolisers of sparteine. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;31(1):69-72.
204. Brøsen K, Gram LF, Haghfelt T, Bertilsson L. Extensive metabolizers of debrisoquine become poor metabolizers during quinidine treatment. *Pharmacol Toxicol* 1987;60(4):312-314.
205. Kornfeld P, Horowitz SH, Genkins G, Papatestas AE. Myasthenia gravis unmasked by antiarrhythmic agents. *Mt Sinai J Med* 1976;43(1):10-14.
206. Gogono AW. Anaesthesia for atrial defibrillation: effect of quinidine on muscular relaxation. *Lancet* 1963;2(7316):1039-1040.
207. Siddoway LA, Roden DM, Woosley RL. Clinical pharmacology of propafenone: pharmacokinetics, metabolism and concentration-response relations. *Am J Cardiol* 1984;54(9):9D-12D.
208. McLeod AA, Stiles GL, Shand DG. Demonstration of beta adrenoceptor blockade by propafenone hydrochloride: clinical pharmacologic, radioligand binding and adenylate cyclase activation studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;228(2):461-466.
209. Siddoway LA, Thompson KA, McAllister CB, et al. Polymorphism of propafenone metabolism and disposition in man: clinical and pharmacokinetic consequences. *Circulation* 1987;75(4):785-791.
210. Cai WM, Chen B, Cai MH, Chen Y, Zhang YD. The influence of CYP2D6 activity on the kinetics of propafenone enantiomers in Chinese subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47(5):553-556.
211. Chen B, Cai WM. Influence of CYP2D6*10B genotype on pharmacokinetics of propafenone enantiomers in Chinese subjects. *Acta Pharmacol Sin* 2003;24(12):1277-1280.
212. Lee JT, Kroemer HK, Silberstein DJ, et al. The role of genetically determined polymorphic drug metabolism in the beta-blockade produced by propafenone. *N Engl J Med* 1990;322(25):1764-1768.
213. Baker BJ, Dinh H, Kroskey D, et al. Effect of propafenone on left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1984;54(9):20D-22D.
214. Rythmol SR *(propafenone hydrochloride) package insert*, Philadephia, 2012, GlaxoSmithKline.
215. Wagner F, Kalusche D, Trenk D, Jähnchen E, Roskamm H. Drug interaction between propafenone and metoprolol. *Br J Clin Pharmacol* 1987;24(2):213-220.
216. Funck-Brentano C, Kroemer HK, Pavlou H, Woosley RL, Roden DM. Genetically-determined interaction between propafenone and low dose quinidine: role of active metabolites in modulating net drug effect. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27(4):435-444.
217. Mörike KE, Roden DM. Quinidine-enhanced beta-blockade during treatment with propafenone in extensive metabolizer human subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55(1):28-34.
218. Hondeghem LM, Katzung BG. Antiarrhythmic agents: the modulated receptor mechanism of action of sodium and calcium channel–blocking drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1984;24:387-423.
219. Hellestrand KJ, Bexton RS, Nathan AW, Spurrell RA, Camm AJ. Acute electrophysiological effects of flecainide acetate on cardiac conduction and refractoriness in man. *Br Heart J* 1982;48(2):140-148.
220. Paul AA, Witchel HJ, Hancox JC. Inhibition of the current of heterologously expressed HERG potassium channels by flecainide and comparison with quinidine, propafenone and lignocaine. *Br J Pharmacol* 2002;136(5):717-729.
221. Conard GJ, Ober RE. Metabolism of flecainide. *Am J Cardiol* 1984;53(5):41B-51B.
222. Roden DM, Woosley RL. Drug therapy: flecainide. *N Engl J Med* 1986;315(1):36-41.
223. Haefeli WE, Bargetzi MJ, Follath F, Meyer UA. Potent inhibition of cytochrome P450IID6 (debrisoquin 4-hydroxylase) by flecainide in vitro and in vivo. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15(5):776-779.
224. Johnston A, Warrington S, Turner P. Flecainide pharmacokinetics in healthy volunteers: the influence of urinary pH. *Br J Clin Pharmacol* 1985;20(4):333-338.
225. Franciosa JA, Wilen M, Weeks CE, et al. Pharmacokinetics and hemodynamic effects of flecainide in patients with chronic low output heart failure (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1983;1:669.
226. Winkelman BR, Leinberger H. Life-threatening flecainide toxicity: a pharmacodynamic approach. *Ann Intern Med* 1987;106:807-814.
227. Salerno DM, Granrud G, Sharkey P, et al. Pharmacodynamics and side effects of flecainide acetate. *Clin Pharmacol Ther* 1986;40(1):101-107.
228. Evers J, Eichelbaum M, Kroemer HK. Unpredictability of flecainide plasma concentrations in patients with renal failure: relationship to side effects and sudden death? *Ther Drug Monit* 1994;16(4):349-351.
229. Morganroth J. Risk factors for the development of proarrhythmic events. *Am J Cardiol* 1987;59(11):32E-37E.
230. Josephson MA, Ikeda N, Singh BN. Effects of flecainide on ventricular function: clinical and experimental correlations. *Am J Cardiol* 1984;53(5):95B-100B.
231. Falk RH. Flecainide-induced ventricular tachycardia and fibrillation in patients treated for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1989;111(2):107-111.
232. Morganroth J, Horowitz LN. Flecainide: its proarrhythmic effect and expected changes on the surface electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1984;53(5):89B-94B.
233. Hellestrand KJ, Nathan AW, Bexton RS, Camm AJ. Electrophysiologic effects of flecainide acetate on sinus node function, anomalous atrioventricular connections, and pacemaker thresholds. *Am J Cardiol* 1984;53(5):30B-38B.
234. Dopp AL, Miller JM, Tisdale JE. Effect of drugs on defibrillation capacity. *Drugs* 2008;68(5):607-630.
235. Tjandra-Maga TB, van Hecken A, van Melle P, Verbesselt R, de Schepper PJ. Altered pharmacokinetics of oral flecainide by cimetidine. *Br J Clin Pharmacol* 1986;22(1):108-110.
236. Weeks CE, Conard GJ, Kvam DC, et al. The effect of flecainide acetate, a new antiarrhythmic, on plasma digoxin levels. *J Clin Pharmacol* 1986;26(1):27-31.
237. Lewis GP, Holtzman JL. Interaction of flecainide with digoxin and propranolol. *Am J Cardiol* 1984;53(5):52B-57B.
238. Shea P, Lal R, Kim SS, Schechtman K, Ruffy R. Flecainide and amiodarone interaction. *J Am Coll Cardiol* 1986;7(5):1127-1130.
239. Benditt DG, Williams JH, Jin J, et al. Maintenance of sinus rhythm with oral d,l-sotalol therapy in patients with symptomatic atrial fibrillation and/or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1999;84:270-277.
240. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:913-920.
241. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352(18):1861-1872.
242. The AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:20-29.
243. Waldo AL, Camm AJ, DeRuyter H, The SWORD Investigators. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction: Survival With Oral D-sotalol. *Lancet* 1996;348:7-12.
244. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8(9):651-745.
245. Betapace (sotalol) package insert, Montville, NJ, 2012, Bayer Healthcare Pharmaceuticals.
246. Betapace AF *(sotalol hydrochloride) package insert*, Montville, NJ, 2003, Bayer Healthcare Pharmaceuticals.
247. Touboul P, Atallah G, Kirkorian G, Lamaud M, Moleur P. Clinical electrophysiology of intravenous sotalol, a beta-blocking drug with class III antiarrhythmic properties. *Am Heart J* 1984;107(5 Pt 1):888-895.
248. Wang T, Bergstrand RH, Thompson KA, et al. Concentration-dependent pharmacologic properties of sotalol. *Am J Cardiol* 1986;57(13):1160-1165.
249. Barbey JT, Sale ME, Woosley RL, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and safety evaluation of an accelerated dose titration regimen of sotalol in healthy middle-aged subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66(1):91-99.
250. Wanless RS, Anderson K, Joy M, Joseph SP. Multicenter comparative study of the efficacy and safety of sotalol in the prophylactic treatment of patients with paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1997;133:441-446.
251. Ho DS, Zecchin RP, Richards DA, Uther JB, Ross DL. Double-blind trial of lignocaine versus sotalol for acute termination of spontaneous sustained ventricular tachycardia. *Lancet* 1994;344:18-23.
252. Ho DSW, Zecchin RP, Cooper MJ, et al. Rapid intravenous infusion of d-1 sotalol: time to onset of effects on ventricular refractoriness and safety. *Eur Heart J* 1995;16:81-86.
253. Leak D, Eydt JN. Control of refractory cardiac arrhythmias with amiodarone. *Arch Intern Med* 1979;139(4):425-428.
254. Podrid PJ, Lown B. Amiodarone therapy in symptomatic, sustained refractory atrial and ventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1981;101(4):374-379.
255. Singh SN, Fletcher RD, Fisher S, et al. Veterans Affairs congestive heart failure antiarrhythmic trial. CHF STAT Investigators. *Am J Cardiol* 1993;72(16):99F-102F.
256. Crystal E, Kahn S, Roberts R, et al. Long-term amiodarone therapy and the risk of complications after cardiac surgery: results from the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial (CAMIAT). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125(3):633-637.

257. Milliez P, Leenhardt A, Maisonblanche P, EMIAT Investigators. et al. Usefulness of ventricular repolarization dynamicity in predicting arrhythmic deaths in patients with ischemic cardiomyopathy (from the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial). *Am J Cardiol* 2005;95(7):821-826.
258. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longás-Tejero MA, Mahé I, Bergmann JF. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166(7):719-728.
259. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(4): CD005049.
260. Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2009;30(10):1245-1253.
261. Doyle JF, Ho KM. Benefits and risks of long-term amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2009;84(3):234-242.
262. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337(22):1576-1583.
263. Scheinman MM, Levine JH, Cannom DS, Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. et al. Dose-ranging study of intravenous amiodarone in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1995;92(11):3264-3272.
264. Kowey PR, Levine JH, Herre JM, et al. Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. Randomized, double-blind comparison of intravenous amiodarone and bretylium in the treatment of patients with recurrent, hemodynamically destabilizing ventricular tachycardia or fibrillation. *Circulation* 1995;92(11):3255-3263.
265. Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med* 1997;337(25):1785-1791.
266. Yabek SM, Kato R, Singh BN. Effects of amiodarone and its metabolite, desethylamiodarone, on the electrophysiologic properties of isolated cardiac muscle. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8(1):197-207.
267. Ikeda N, Nademanee K, Kannan R, Singh BN. Electrophysiologic effects of amiodarone: experimental and clinical observation relative to serum and tissue drug concentrations. *Am Heart J* 1984;108(4 Pt 1):890-898.
268. Kato R, Venkatesh N, Kamiya K, et al. Electrophysiologic effects of desethylamiodarone, an active metabolite of amiodarone: comparison with amiodarone during chronic administration in rabbits. *Am Heart J* 1988;115(2):351-359.
269. Veltri EP, Reid PR, Platia EV, Griffith LS. Results of late programmed electrical stimulation and long-term electrophysiologic effects of amiodarone therapy in patients with refractory ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1985;55(4):375-379.
270. Hohnloser SH, Klingenheben T, Singh BN. Amiodarone-associated proarrhythmic effects: a review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med* 1994;121(7):529-535.
271. Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovasc Res* 1997;35(1):13-29.
272. van Beeren HC, Bakker O, Wiersinga WM. Structure-function relationship of the inhibition of the 3,5,3'-triiodothyronine binding to the alpha1- and beta1-thyroid hormone receptor by amiodarone analogs. *Endocrinology* 1996;137(7):2807-2814.
273. Kowey PR, Marinchak RA, Rials SJ, Filart RA. Intravenous amiodarone. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(6):1190-1198.
274. Cohen-Armon M, Schreiber G, Sokolovsky M. Interaction of the antiarrhythmic drug amiodarone with the muscarinic receptor in rat heart and brain. *Cardiovasc Pharmacol* 1984;6(6):1148-1155.
275. Pourbaix S, Berger Y, Desager JP, Pacco M, Harvengt C. Absolute bioavailability of amiodarone in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37(2):118-123.
276. Libersa CC, Brique SA, Motte KB, et al. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49(4):373-378.
277. Ohyama K, Nakajima M, Nakamura S, et al. A significant role of human cytochrome P450 2C8 in amiodarone N-deethylation: an approach to predict the contribution with relative activity factor. *Drug Metab Dispos* 2000;28(11):1303-1310.
278. Adams PC, Holt DW, Storey GC, et al. Amiodarone and its desethyl metabolite: tissue distribution and morphologic changes during long-term therapy. *Circulation* 1985;72(5):1064-1075.
279. Nattel S, Davies M, Quantz M. The antiarrhythmic efficacy of amiodarone and desethylamiodarone, alone and in combination, in dogs with acute myocardial infarction. *Circulation* 1988;77(1):200-208.
280. Holt DW, Tucker GT, Jackson PR, McKenna WJ. Amiodarone pharmacokinetics. *Br J Clin Pract Suppl* 1986;44:109-114.
281. Plomp TA, van Rossum JM, Robles de Medina EO, van Lier T, Maes RA. Pharmacokinetics and body distribution of amiodarone in man. *Arzneimittelforschung* 1984;34(4):513-520.
282. Siddoway LA, McAllister CB, Wilkinson GR, Roden DM, Woosley RL. Amiodarone dosing: a proposal based on its pharmacokinetics. *Am Heart J* 1983;106(4 Pt 2):951-956.
283. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995;333(2):77-82.
284. Cairns JA, Connolly SJ, Gent M, Roberts R. Post-myocardial infarction mortality in patients with ventricular premature depolarizations. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Pilot Study. *Circulation* 1991;84(2):550-557.
285. Escoubet B, Coumel P, Poirier JM, et al. Suppression of arrhythmias within hours after a single oral dose of amiodarone and relation to plasma and myocardial concentrations. *Am J Cardiol* 1985;55(6):696-702.
286. Mostow ND, Vrobel TR, Noon D, Rakita L. Rapid suppression of complex ventricular arrhythmias with high-dose oral amiodarone. *Circulation* 1986;73(6):1231-1238.
287. Greenberg ML, Lerman BB, Shipe JR, Kaiser DL, DiMarco JP. Relation between amiodarone and desethylamiodarone plasma concentrations and electrophysiologic effects, efficacy and toxicity. *J Am Coll Cardiol* 1987;9(5):1148-1155.
288. Figa FH, Gow RM, Hamilton RM, Freedom RM. Clinical efficacy and safety of intravenous Amiodarone in infants and children. *Am J Cardiol* 1994;74(6):573-577.
289. Singh BN. Amiodarone: the expanding antiarrhythmic role and how to follow a patient on chronic therapy. *Clin Cardiol* 1997;20(7):608-618.
290. Lafuente-Lafuente C, Alvarez JC, Leenhardt A, et al. Amiodarone concentrations in plasma and fat tissue during chronic treatment and related toxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(5):511-519.
291. Martin WJ 2nd, Rosenow EC 3rd. Amiodarone pulmonary toxicity: recognition and pathogenesis (Part I). *Chest* 1988;93(5):1067-1075.
292. Martin WJ 2nd, Rosenow EC 3rd. Amiodarone pulmonary toxicity: recognition and pathogenesis (Part 2). *Chest* 1988;93(6):1242-1248.
293. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997;126(1):63-73.
294. Pollak PT, Sharma AD, Carruthers SG. Correlation of amiodarone dosage, heart rate, QT interval and corneal microdeposits with serum amiodarone and desethylamiodarone concentrations. *Am J Cardiol* 1989;64(18):1138-1143.
295. Granstein RD, Sober AJ. Drug- and heavy metal–induced hyperpigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1981;5(1):1-18.
296. Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, et al. Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology* 1989;9(5):679-685.
297. Simon JB, Manley PN, Brien JF, Armstrong PW. Amiodarone hepatotoxicity simulating alcoholic liver disease. *N Engl J Med* 1984;311(3):167-172.
298. Larrey D, Tinel M, Letteron P, et al. Formation of an inactive cytochrome P-450Fe(II)-metabolite complex after administration of amiodarone in rats, mice and hamsters. *Biochem Pharmacol* 1986;35(13):2213-2220.
299. Almog S, Shafran N, Halkin H, et al. Mechanism of warfarin potentiation by amiodarone: dose- and concentration-dependent inhibition of warfarin elimination. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;28(3):257-261.
300. Marcus FI. Drug interactions with amiodarone. *Am Heart J* 1983;106(4 Pt 2):924-930.
301. Ha HR, Bigler L, Wendt B, Maggiorini M, Follath F. Identification and quantitation of novel metabolites of amiodarone in plasma of treated patients. *Eur J Pharm Sci* 2005;24(4):271-279.
302. Ha HR, Bigler L, Binder M, et al. Metabolism of amiodarone (part I): identification of a new hydroxylated metabolite of amiodarone. *Drug Metab Dispos* 2001;29(2):152-158.
303. Yamreudeewong W, DeBisschop M, Martin LG, Lower DL. Potentially significant drug interactions of class III antiarrhythmic drugs. *Drug Saf* 2003;26(6):421-438.
304. Fenster PE, White NW Jr, Hanson CD. Pharmacokinetic evaluation of the digoxin-amiodarone interaction. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(1):108-112.
305. Corvert (ibutilide) package insert, Kalamazoo, 2002, Pharmacia and Upjohn Company.
306. VanderLugt JT, Mattioni T, Denker S, et al. Efficacy and safety of ibutilide fumarate for the conversion of atrial arrhythmias after cardiac surgery. *Circulation* 1999;100(4):369-375.
307. Glatter KA, Dorostkar PC, Yang Y, et al. Electrophysiological effects of ibutilide in patients with accessory pathways. *Circulation* 2001;104(16):1933-1939.
308. Varriale P, Sedighi A, Mirzaietehrane M. Ibutilide for termination of atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22(8):1267-1269.
309. Lee KS, Tsai TD, Lee EW. Membrane activity of class III antiarrhythmic compounds: a comparison between ibutilide, d-sotalol, E-4031, sematilide and dofetilide. *Eur J Pharmacol* 1993;234(1):43-53.
310. Yang T, Snyders DJ, Roden DM. Ibutilide, a methanesulfonanilide antiarrhythmic, is a potent blocker of the rapidly activating delayed rectifier K+ current (IKr) in AT-1 cells. Concentration-, time-, voltage-, and use-dependent effects. *Circulation* 1995;91(6):1799-1806.
311. Amin NB, Borzak S, Housholder S, Tisdale JE. Sinus bradycardia and multiple episodes of sinus arrest following administration of ibutilide. *Heart* 1998;79(6):628-629.
312. Neumayr G, Gatterer H, Erne B. Ibutilide and sinus arrest. *Herz* 2007;32(4):342.
313. Franz M, Geppert A, Kain R, Hörl WH, Pohanka E. Acute renal failure after ibutilide. *Lancet* 1999;353(9151):467.
314. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, et al. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (DiAMOND) substudy. *Circulation* 2001;104(3):292-296.
315. Sedgwick ML, Dalrymple I, Rae AP, Cobbe SM. Effects of the new class III antiarrhythmic drug dofetilide on the atrial and ventricular intracardiac monophasic action potential in patients with angina pectoris. *Eur Heart J* 1995;16(11):1641-1646.
316. Walker DK, Alabaster CT, Congrave GS, et al. Significance of metabolism in the disposition and action of the antidysrhythmic drug, dofetilide. In vitro studies and correlation with in vivo data. *Drug Metab Dispos* 1996;24(4):447-455.
317. Lenz TL, Hilleman DE. Dofetilide, a new class III antiarrhythmic agent. *Pharmacotherapy* 2000;20(7):776-786.
318. DiMarco JP, Sellers TD, Lerman BB, et al. Diagnostic and therapeutic use of adenosine in patients with supraventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1985;6(2):417-425.
319. Lerman BB, Belardinelli L. Cardiac electrophysiology of adenosine: basic and clinical concepts. *Circulation* 1991;83(5):1499-1509.
320. Ellenbogen KA, Thames MD, DiMarco JP, Sheehan H, Lerman BB. Electrophysiological effects of adenosine in the transplanted human heart: evidence of supersensitivity. *Circulation* 1990;81(3):821-828.
321. Lerman BB, Wesley RC, Belardinelli L. Electrophysiologic effects of dipyridamole on atrioventricular nodal conduction and supraventricular tachycardia: role of endogenous adenosine. *Circulation* 1989;80(6):1536-1543.
322. Adenocard (adenosine) package insert, Deerfield, IL, 2012, Astellas Pharma US.
323. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21(6):597-605.
324 Multaq (dronedarone) package insert. Bridgewater, NJ, 2012, Sanofi-Aventis.
325. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358(6):2678-2687.
326. Singh BN, Connolly SJ, Crijns H, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987-999.
327. Hohnloser SH, Crijns H, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-678.
328. Wadhani N, Sarma J, Singh BN, et al. Dose-dependent effects of oral dronedarone on the circadian variation of RR and QT intervals in healthy subjects: implications for antiarrhythmic actions. *J Card Pharmacol Ther* 2006;11(3):184-190.
329. Wegener FT, Ehrlich JR, Hohnloser SH, et al. Dronedarone: an emerging agent with rhythm- and rate-controlling effects. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(Suppl 2):S17-S20.
330. Van Beeren HC, Jong WC, Kaptein E, et al. Dronedarone acts as a selective inhibitor of 3,5,3'-triiodothyronine binding to thyroid hormone receptor-alpha: in vitro and in vivo evidence. *Endocrinology* 2003;144(2):552-558.
331. Han TS, Williams GR, Vanderpump MJ. Benzofuran derivatives and the thyroid. *Clin Endocrinol* 2009;70:2-13.
332. Patel C, Yan GX, Kowey PR. New drugs and technology: Dronedarone. *Circulation* 2009;120:636-644.

333. Touboul P, Brugada J, Capucci A, et al. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003;24(16):1481-1487.
334. Singh BN, EURIDIS/ADONIS Study Investigators. Abstract 3699: Dronedarone is effective in maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation patients in whom previous antiarrhythmic drug therapy has failed. *Circulation* 2006;114:II_790.
335. Page RL, Connolly SJ, Crijns HJ, ATHENA Investigators. et al. Rhythm- and rate-controlling effects of dronedarone in patients with atrial fibrillation (from the ATHENA Trial). *Am J Cardiol* 2011;107(7):1019-1022.
336. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, et al. Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64(6):785-791.
337. FDA Drug Safety Communication. Severe liver injury associated with the use of dronedarone (marketed as Multaq). Accessed 2011 Jan 14 at www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm240011.htm.
338. Wolbrette D, Gonzalez M, Samii S, et al. Dronedarone for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter: approval and efficacy. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:517-523.
339. Dorian P. Clinical pharmacology of dronedarone: implications for the therapy of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010;15(4 Suppl):15S-18S.

CAPÍTULO 19 Tratamiento farmacológico de las taquicardias supraventriculares

John P. DiMarco, J. Michael Mangrum y John D. Ferguson

En estos momentos, el estudio electrofisiológico con ablación mediante catéter es la modalidad preferida para combatir casi todas las taquicardias supraventriculares recidivantes. Sin embargo, el tratamiento farmacológico de los episodios agudos y el tratamiento a largo plazo de los pacientes, que no pueden someterse a estudios electrofisiológicos y ablación o en los que no resulta adecuada esta intervención, continúa constituyendo una consideración clínica importante. El uso correcto de la medicación en estos casos obliga a entender diversos factores, como el mecanismo electrofisiológico de la arritmia, las aportaciones funcionales de las vías anatómicas implicadas, la farmacología de los tejidos diana y las propiedades de los propios fármacos.

Los medicamentos se pueden utilizar de manera inmediata para cortar los episodios de taquicardia o como profilaxis a largo plazo para mantener el ritmo sinusal de modo duradero. Las taquicardias supraventriculares (TSV) más corrientes suponen una reentrada por un único circuito y, a veces, todo lo que se necesita para abortar el episodio aislado de taquicardia es un efecto farmacológico brevísimo. La profilaxis de las arritmias recidivantes requiere una estrategia, sin embargo, diferente. El bloqueo completo y permanente de la conducción por los circuitos de reentrada muy pocas veces se logra con la farmacoterapia y, cuando se requiere el tejido para la conducción normal, no se aconseja inducir un bloqueo fijo. Las estrategias eficaces pasan por facilitar la interrupción temprana a través de un bloqueo del nódulo auriculoventricular (AV), relacionado con la frecuencia, modificar farmacológicamente los tiempos de conducción o provocar un bloqueo, pero solo de las vías de conducción anómalas. La supresión duradera de las arritmias automáticas suele obligar a eliminar o modificar los estímulos precipitantes o los que inhiben o eliminan de manera selectiva el foco anatómico responsable. En este capítulo se aborda, sobre todo, el tratamiento de la taquicardia paroxística y supraventricular (TPSV) y del aleteo o flúter auricular.

Farmacología de las taquicardias supraventriculares

La farmacoterapia de las arritmias supraventriculares se basa, de modo característico, en la noción de una «diana vulnerable», contra la que se dirige la medicación.[1] El nódulo sinusal y el nódulo AV poseen potenciales de acción mediados por el calcio y son más sensibles a los efectos directos de los antagonistas del calcio (AC) y de la adenosina, y a los efectos indirectos, mediados por el sistema autónomo, de la adenosina, los β-bloqueantes o los glucósidos cardíacos. La principal corriente marcapasos del nódulo sinusal –la «corriente *funny*» o I_f– representa una nueva diana cuando la arritmia se origina en el nódulo sinusal.[2] Los bloqueantes de los canales del sodio inhiben la conducción por el músculo auricular y los bloqueantes de los canales del potasio prolongan los períodos refractarios. El automatismo reforzado o anómalo del músculo auricular obedece a múltiples mecanismos, de modo que los fármacos que bloquean los receptores de adenosina o β-adrenérgicos, así como los canales del calcio, sodio y potasio pueden desplegar eficacia en casos concretos. La mayoría de las vías accesorias cuentan con propiedades electrofisiológicas similares a las del miocardio auricular o ventricular. La conducción y los períodos refractarios de las vías accesorias son más sensibles a los bloqueantes de los canales del sodio y de potasio, pero se conocen algunas vías sensibles a la adenosina. A pesar de las limitaciones de la clasificación de los antiarrítmicos propuesta por Vaughan Williams,[3] sigue constituyendo una guía general útil para elegir la medicación (tabla 19-1).

Evaluación del tratamiento

Se han empleado diversos tipos de estudio para conocer la eficacia de los medicamentos frente a las arritmias supraventriculares. Los más fiables son los de carácter aleatorizado, en los que se compara el medicamento del estudio frente a un placebo u otro medicamento de referencia. El intervalo posológico examinado en el transcurso de la evaluación farmacológica debería abarcar las dosis eficaces mínima y máxima. Si se comparan dos medicamentos, conviene examinar cada uno en dosis que produzcan una respuesta máxima o semimáxima.

Evaluar la eficacia de un medicamento para abortar de inmediato un episodio de taquicardia es bastante sencillo. Los pacientes que acuden al médico con la arritmia pertinente son incluidos en el estudio; se pueden incluir los episodios de arritmia espontáneos o inducidos por la estimulación. Pasado un período de observación, para medir la estabilidad de la taquicardia se administra al paciente una o más dosis del medicamento objeto del estudio, o de la referencia activa o inactiva. La respuesta total se determina por el porcentaje de episodios convertidos en un período concreto. El mantenimiento durante un tiempo preespecificado del ritmo normal, después de la conversión, puede servir como variable secundaria.

La profilaxis de la inducción de la arritmia en el estudio electrofisiológico realizado durante la farmacoterapia rara vez se utiliza, por motivos diversos, como criterio de evaluación en las arritmias supraventriculares. En primer lugar, la ablación con radiofrecuencia (ARF) se ha erigido en el tratamiento fundamental de muchas arritmias supraventriculares, en virtud de su gran éxito y escasas complicaciones. La administración de un fármaco que bloquea la conducción por el tejido diana durante el estudio podría interferir el objetivo fundamental de la técnica. En segundo lugar, la influencia del sistema nervioso autónomo en el inicio y mantenimiento de la arritmia a veces es intenso y, en numerosas ocasiones, los cambios del tono autónomo exceden los efectos farmacológicos.

La mayoría de las formas habituales de TPSV y muchos casos de aleteo auricular se tratan hoy mediante ablación con catéter, como primera opción, si se dispone de esta modalidad; por eso, hay muy pocos datos actuales sobre tratamientos farmacológicos a largo plazo de las variantes comunes de TPSV y de aleteo auricular. Cuando se han realizado estudios controlados con placebo, en general se han tomado como variables el número total de episodios y el tiempo transcurrido hasta la primera recidiva.[4,5]

TABLA 19-1 Acciones farmacológicas en las arritmias supraventriculares

	Electrocardiografía				*Electrofisiología*		
CLASE Y FÁRMACOS	**PR**	**QRS**	**QTC**	**JTC**	**AV**	**VA**	**NAV**
Clase Ia: bloqueantes de los canales del Na^+ (quinidina, procainamida, disopiramida)	NC	(↑)	↑	↑	PRE ↑ COND ↓	PRE ↑ COND ↓	PRE NC COND NC
Clase Ic: bloqueantes de los canales del Na^+ (flecainida, propafenona, moricicina)	↑	↑↑	(↑)	NC	PRE ↑ COND ↓↓	PRE ↑ COND ↓↓	PRE ↑ COND ↓
Clase II: β-bloqueantes (muchos preparados)	↑	NC	NC	NC	PRE NC COND NC	PRE NC COND NC	PRE ↑ COND ↓
Clase III: bloqueantes de los canales del K^+ (amiodarona, sotalol, dofetilida)*	↑	NC	↑↑	↑↑	PRE (↑) COND ↑	PRE ↑ COND ↑	PRE ↑ COND ↓
Clase IV: bloqueantes de los canales del Ca^{2+} (verapamilo, diltiacem)	↑	NC	NC	NC	PRE NC COND NC	PRE NC COND NC	PRE ↑↑ COND ↓↓
Adenosina	↑	NC	NC	NC	PRE (A) ↓ PRE (V) NC COND NC	PRE ↓ COND ↑	PRE ↑↑ COND ↓↓
Digoxina	↑	NC	NC	NC	PRE (A) ↓ PRE (V) NC COND NC	PRE ↓/NC COND ↑/NC	PRE ↑ COND ↑

*Los medicamentos usados en clínica poseen otras acciones no relacionadas con el bloqueo de los canales del K^+.
↓, disminución; ↑, aumento; ↑↑, aumento marcado; ↓↓, descenso marcado; los paréntesis indican un efecto leve.
A, aurícula; *COND*, velocidad o capacidad de conducción; *JTc*, intervalo JT corregido; *NAV*, nódulo auriculoventricular; *NC*, ningún cambio; *PRE*, período refractario efectivo; *QTc*, intervalo QT corregido; *V*, ventrículo; *VA*, vía accesoria.

Taquicardia paroxística supraventricular

La TPSV es una arritmia frecuente, con una prevalencia aproximada de 2,5 por 1.000 adultos.[6-10] La TPSV, sin cardiopatía estructural, puede manifestarse a cualquier edad, pero el primer episodio suele ocurrir entre los 12 y los 30 años. La mayoría de las TPSV que son consecuencia de una taquicardia por reentrada en el nódulo AV (TRNAV) o de una taquicardia por reentrada AV (TRAV) no se asocian, etiológicamente, a ninguna cardiopatía estructural, aunque existen algunas excepciones (p. ej., anomalía de Ebstein, preexcitación familiar con miocardiopatía). Las taquicardias auriculares pueden darse en corazones con una estructura normal o anormal. La exploración física de un paciente, por lo demás sano, que sufre una TPSV destaca sobre todo por la frecuencia cardíaca rápida. Las pulsaciones venosas yugulares prominentes, el signo del «cuello de rana», que se debe a la contracción auricular frente a válvulas AV cerradas, son características de la TRNAV. La anamnesis, la exploración física y el ECG constituyen un estudio inicial adecuado. Las demás exploraciones diagnósticas están indicadas solo si los signos o los síntomas revelan una posible cardiopatía estructural. Ante un paciente con taquicardia incesante, el clínico debe recordar que puede aparecer una miocardiopatía inducida por la taquicardia y que la miocardiopatía revierte por completo si desaparece la taquicardia.

Mecanismos de la taquicardia paroxística supraventricular

La figura 19-1 ilustra las formas comunes de TPSV.[6] El nódulo AV asienta en el triángulo de Koch, en el suelo de la aurícula derecha. Existen varias vías diferentes, que se caracterizan como rápidas o lentas según su velocidad de conducción, que llegan al nódulo AV. Cuando los períodos refractarios de estas vías difieren, el circuito de reentrada se establece por una de las vías de conducción anterógrada y por otra de conducción retrógrada. La posición de la onda P durante la TRNAV depende del tipo de vía utilizada. En la forma más frecuente (vía anterógrada lenta y retrógrada rápida), no se ve la onda P o solo aparece en la porción terminal de QRS (fig. 19-2). Si el circuito lo forman dos vías lentas o una vía anterógrada rápida y otra retrógrada lenta, el intervalo R-Ṕ será corto o largo, respectivamente. Pese a su rareza, es posible un bloqueo AV durante la TRNAV, si dicho bloqueo ocurre distalmente al lugar donde cambia el rumbo, allí donde confluyen las vías.

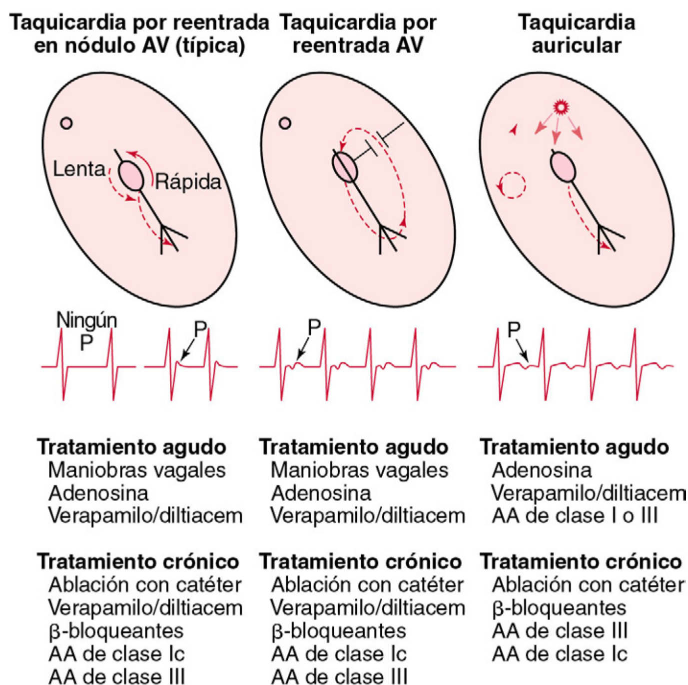


FIGURA 19-1 Formas frecuentes de taquicardia paroxística supraventricular (TPSV). *AA*, antiarrítmico; *AV*, auriculoventricular. *(Modificado de Ferguson JD, DiMarco JP. Contemporary management of supraventricular tachycardia.* Circulation *2003;107:1096-1099.)*

En la TRAV, una vía accesoria extranodal comunica la aurícula con el ventrículo. Las vías accesorias muestran una conducción anterógrada o retrógrada, o únicamente anterógrada (pocas veces) o retrógrada. En este último caso, se habla de una *vía oculta*. Si la vía tiene una conducción anterógrada, en el ECG de superficie se observará una preexcitación ventricular con una onda δ. El diagnóstico del síndrome de Wolff-Parkinson-White se establece si el enfermo manifiesta una TPSV. Las vías

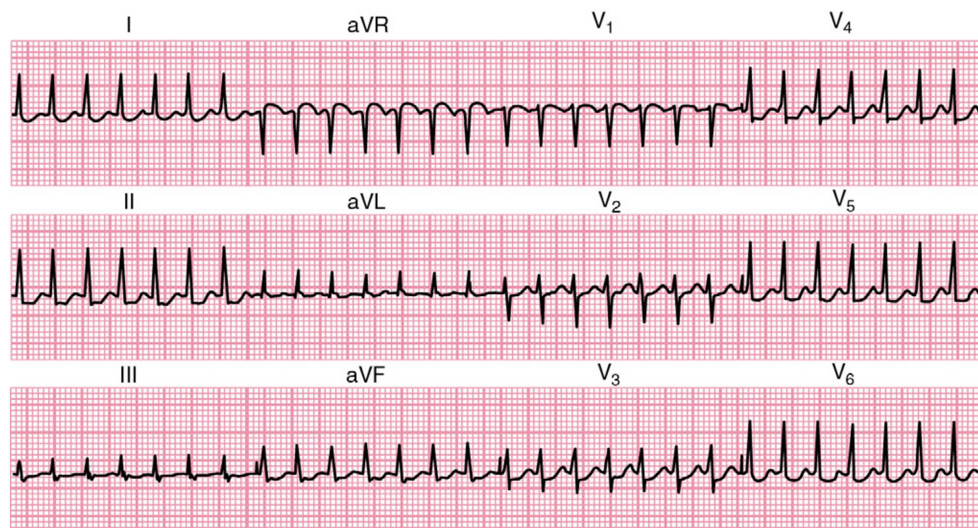


FIGURA 19-2 Taquicardia por reentrada en el nódulo auriculoventricular. La duración del complejo QRS de este paciente es corta y se aprecia actividad retrógrada en forma de una deflexión pequeña, nítida y negativa al final del complejo QRS en las derivaciones II y III. La derivación VI es también un lugar donde se ve con frecuencia este hallazgo.

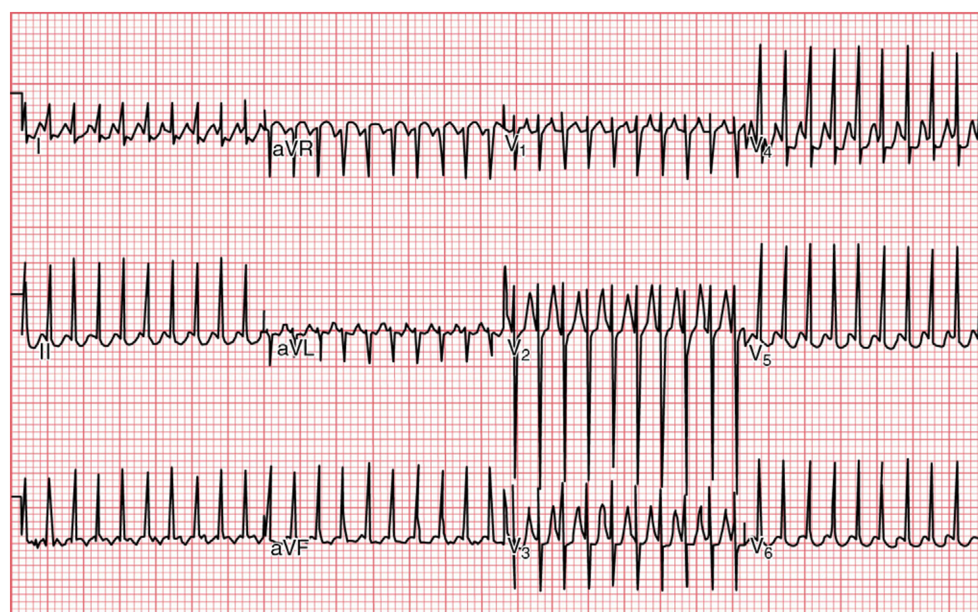


FIGURA 19-3 Taquicardia por reentrada auriculoventricular con conducción ortodrómica en un caso de preexcitación basal. Como puede verse, durante la taquicardia no hay onda δ, ya que la vía se utiliza para la conducción retrógrada. La onda P retrógrada se ve al comienzo del segmento ST.

accesorias suelen desplegar una conducción AV rápida sin cambio en la velocidad de conducción durante una serie de ciclos; no obstante, una minoría de las vías presenta tiempos de conducción más largos para todas las frecuencias. La forma más frecuente de reentrada AV, denominada *TRAV ortodrómica,* hace uso de la vía accesoria como rama retrógrada y del nódulo AV-haz de His como rama anterógrada, originando un QRS estrecho (fig. 19-3). El bloqueo de rama, funcional o fijo, que supone una inversión del circuito y se denomina *TRAV antidrómica,* o la presencia de dos vías accesorias pueden ensanchar el complejo QRS durante la TPSV debido a la reentrada AV. Las vías accesorias también pueden conducir, cual espectadoras inocentes, durante la TRNAV o las taquicardias auriculares, aunque se trata de patrones poco habituales. En la TRAV, el ventrículo forma parte obligada del circuito y, por este motivo, no puede ocurrir un bloqueo AV.

La taquicardia auricular es la forma menos frecuente de TPSV entre las personas sanas pero puede predominar en los casos con una cicatrización auricular importante, sobre todo si se ha practicado una cirugía auricular previa. Las taquicardias auriculares obedecen, en ocasiones, a un automatismo reforzado o inducido o a la reentrada. El nódulo AV y el ventrículo no constituyen parte imprescindible de la arritmia, de modo que suele aparecer un bloqueo AV si la duración del ciclo auricular es breve. Los intervalos P-R y R-P′ aparente dependen de la respuesta del sistema de conducción AV a la frecuencia auricular. La forma de la onda P está determinada por su lugar de origen en la aurícula. Si este se sitúa dentro del nódulo sinusal o interviene en su génesis, suele hablarse de *taquicardia por reentrada en el nódulo sinusal* o *taquicardia sinusal inapropiada*.

Tratamiento de los episodios agudos de taquicardia paroxística supraventricular

La TPSV casi nunca se tolera tan mal que requiera su interrupción inmediata por cardioversión eléctrica. La mayoría de los episodios responden a las maniobras fisiológicas o a la medicación. Los tipos más comunes de TPSV requieren una conducción intacta 1:1 a través del

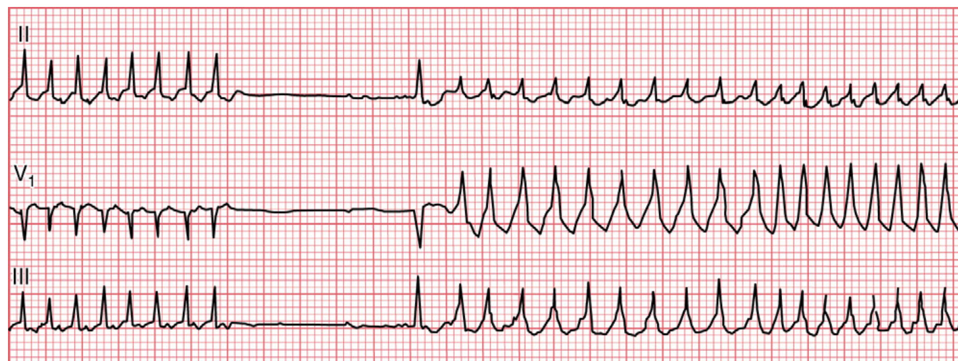


FIGURA 19-4 Fibrilación auricular inducida por la adenosina. Esta paciente con un síndrome de Wolff-Parkinson-White acudió al médico con una taquicardia por reentrada auriculoventricular con conducción ortodrómica. Se le administraron 6 mg de adenosina por vía intravenosa justo antes de que se registrara esta tira de ritmo. La taquicardia terminó, pero aparece una fibrilación auricular con preexcitación.

nódulo AV y se clasifican como taquicardias dependientes del nódulo AV. Las maniobras vagales y muchos fármacos modifican el período refractario del nódulo AV y, como al prolongar al estado refractario de este nódulo se produce a veces un bloqueo pasajero, la conducción a través del nódulo AV representa el eslabón débil atacado por la mayoría de los tratamientos cortos.

Muchos pacientes aprenden a abortar los episodios agudos de TPSV aplicando maniobras vagales en la fase inicial del episodio. La técnica más eficaz para los adultos es el Valsalva, pero el masaje carotídeo también puede surtir efecto.[5] En los lactantes, el método más fiable es la inmersión de la cara. Las maniobras vagales resultan menos efectivas, en cuando se establece la respuesta simpática a la TPSV; por eso, el paciente debe ensayarlas en cuanto comienza el episodio.

Los antiarrítmicos por vía oral no se absorben de manera fidedigna durante una TPSV rápida, pero algunos enfermos responden a la autoadministración de la medicación triturada. En un pequeño estudio,[11] la asociación de diltiacem (120 mg) más propranolol (80 mg) ofreció mejores resultados que el placebo y la flecainida por vía oral (aprox. 3 mg/kg). La hipotensión y la bradicardia, después de terminada la arritmia, son complicaciones raras de esta medida que se aplica a personas, por lo demás, sanas.

La adenosina y los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, verapamilo y diltiacem, son los fármacos preferidos por vía intravenosa (i.v.) para cortar la TPSV.[6-10] La adenosina es un nucleósido purínico endógeno que retrasa la conducción por el nódulo AV y produce un bloqueo pasajero de este nódulo cuando se administra durante un episodio de TPSV.[12,13] La conducción por las vías accesorias rápidas no se ve afectada por la adenosina y, sin embargo, las vías con períodos refractarios largos o una conducción lenta se pueden bloquear. La adenosina por vía exógena se elimina de forma muy rápida de la circulación a través de la captación celular y el metabolismo; su semivida es inferior a 5 s, de acuerdo con las estimaciones. El efecto de la adenosina aparece, de manera característica, entre 15 y 30 s después de su infusión periférica rápida (fenómeno de primer paso). Cuando se administra por vía central hay que reducir la dosis. El intervalo posológico efectivo para los adultos oscila entre 2,5 y 25 mg. Si no se establece ningún límite alto a la posología es posible abortar, al menos de forma transitoria, la TPSV dependiente del nódulo AV en prácticamente todos los casos. La posología recomendada para los adultos es de 6 mg, seguidos, si fuera necesario, de una dosis de 12 mg. El intervalo posológico infantil varía entre 50 y 250 μg/kg y se basa en un ajuste al alza de la dosis. Dada la duración ultracorta de los efectos no se advierte ninguna acumulación con las dosis sucesivas.

La adenosina suele producir efectos secundarios leves, como disnea o dolor torácico pasajeros. En ocasiones aparece una parada sinusal o una bradicardia, que remite enseguida si se aplica un ajuste adecuado al alza. Las extrasístoles auriculares y ventriculares son frecuentes al abortar la TPSV. Se han descrito algunos casos de taquicardia ventricular (TV) polimorfa y de fibrilación ventricular inducidas por la adenosina.[13-16] La mayoría de estos enfermos tenían intervalos QT basales largos durante la taquicardia y manifestaron pausas prolongadas durante el bloqueo AV inducido por la adenosina, que dieron origen a la TV polimorfa dependiente de la bradicardia. La adenosina acorta el período refractario auricular, y las extrasístoles auriculares, intercaladas en momentos críticos, pueden inducir una fibrilación auricular (fig. 19-4). Esta situación deviene a veces peligrosa si el enfermo tiene una vía accesoria, capacidad para la conducción anterógrada rápida, dado que la adenosina podría acortar aún más el período refractario efectivo de esa vía. La adenosina se depura con gran rapidez, de manera que la TPSV podría reanudarse después de su interrupción inicial. Es muy probable que la nueva administración de una dosis idéntica de adenosina o el cambio a un antagonista del calcio surtan efecto.

La adenosina media sus efectos a través de un receptor específico de la superficie celular, el receptor A_1. En algunos países se utiliza trifosfato de adenosina (ATP) en lugar de adenosina. La mayoría, si no todos los efectos del ATP en la TPSV, se producen tras su metabolización hacia adenosina. La teofilina y otras metilxantinas bloquean el receptor A_1. Sin embargo, las concentraciones de cafeína tras el consumo moderado de café no suelen interferir en la eficacia clínica de la adenosina. El dipiridamol bloquea la eliminación de adenosina, potenciando y prolongado sus efectos. Los receptores de un trasplante de corazón se muestran inusitadamente sensibles a la adenosina. Cuando se administra adenosina a estos pacientes, hay que escoger dosis iniciales mucho menores (aprox. 1 mg).

El potencial de acción del nódulo AV depende de los canales del calcio y los antagonistas no dihidropiridínicos, verapamilo y diltiacem, abortan con gran eficacia la TPSV dependiente del nódulo AV.[7,17,18] La posología inicial recomendada del verapamilo es 5 mg i.v. durante 2 min, seguida a los 5-10 min de una segunda dosis de 5 a 7,5 mg. La posología inicial recomendada del diltiacem es de 20 mg, seguida de una segunda dosis de 25 a 35 mg, en caso de necesidad. La TPSV debe suprimirse antes de que transcurran 5 min desde el final de la infusión; más del 90% de los enfermos con una TPSV dependiente del nódulo AV responden a estas dosis.

Como ocurre con la adenosina, cuando se aborta una TPSV con antagonistas del calcio pueden aparecer arritmias pasajeras del tipo de extrasístoles auriculares y ventriculares, fibrilación auricular y bradicardia. Los antagonistas del calcio producen a veces una hipotensión persistente, sobre todo si no se corta la TPSV. Se desaconsejan los antagonistas del calcio en las TPSV de lactantes y recién nacidos, ya que se han notificados casos de colapso cardiovascular.[19] La bradicardia extrema, una vez cortada la TPSV, es rara si se administran antagonistas del calcio a un paciente que acaba de recibir un β-bloqueante i.v.

Se ha comprobado en varios estudios clínicos aleatorizados que la adenosina y el verapamilo tienen una eficacia similar.[6,17,18,20] Los autores de un metaanálisis del grupo Cochrane, sobre ocho estudios en los que se incluyó a 577 pacientes, no hallaron grandes diferencias entre la adenosina y los antagonistas del calcio.[20] Casi todas las TPSV se pueden controlar en la fase aguda con cualquiera de ellos (tabla 19-2). Para minimizar los posibles efectos adversos, se prefiere la adenosina si el paciente presenta una hipotensión intensa o insuficiencia cardíaca, si se trata de un lactante o de un recién nacido o se corre riesgo de una bradicardia importante. En cambio, se opta por el verapamilo y el diltiacem cuando la vía venosa no es adecuada, el enfermo presenta broncoespasmo o el paciente ha recibido fármacos que interfieren en la acción o el metabolismo de la adenosina. Es posible que los pacientes con más de un episodio

recidivante aislado respondan mejor si se cambia a un antagonista del calcio, en lugar de repetir la inyección de adenosina en bolo.

La TPSV dependiente del nódulo AV se puede manifestar como un complejo QRS ancho de un paciente con una aberración fija o funcional o cuando se usa una vía accesoria para la conducción anterógrada. Sin embargo, la mayoría de las taquicardias con complejo ancho obedecen a mecanismos que empeoran con la administración i.v. de adenosina y de antagonistas del calcio. A menos que existan indicios poderosos de que la taquicardia con un complejo QRS ancho depende del nódulo AV, se desaconseja administrar dosis de prueba de adenosina, verapamilo o diltiacem.

Hay pocos datos sobre la farmacoterapia aguda de las taquicardias auriculares.[6,21] Las taquicardias auriculares automáticas o inducidas y las resultantes de la reentrada en el nódulo sinusal posiblemente se aborten con la adenosina, el verapamilo, el diltiacem o los β-bloqueantes. Las taquicardias causadas por la reentrada auricular, asociada a cicatrices, probablemente se manifiesten por un bloqueo AV con una duración intacta del ciclo auricular después de administrar estos fármacos.

Tratamiento a largo plazo de la taquicardia paroxística supraventricular

Los episodios de TPSV bien tolerados que cesan siempre de manera espontánea o que el paciente puede abortar de un modo rápido y fiable no precisan ninguna profilaxis a largo plazo. En raras ocasiones, el paciente se medica solo durante el episodio agudo, como se mencionó con anterioridad. En otros casos de TPSV se prefiere la ablación con catéter, si bien cabe plantear la farmacoterapia en ciertas condiciones (fig. 19-5). Las guías actuales señalan la ablación con catéter como el tratamiento de elección para los pacientes con síntomas mayores que leves.[6,7] La ablación también ayuda a los enfermos previamente asintomáticos que muestran preexcitación en el ECG, si se aprecia una TPSV inducible en el estudio electrofisiológico[22] o existen otros datos clínicos electrofisiológicos indicativos de un mayor riesgo del tratamiento conservador. La figura 19-5 ofrece el algoritmo recomendado de tratamiento.

Tratamiento farmacológico prolongado

Los antagonistas del calcio y los β-bloqueantes mejoran, pero rara vez eliminan por completo, los síntomas del 60 al 80% de los enfermos con una TPSV dependiente del nódulo AV.[6] La flecainida (50 a 100 mg, dos veces al día) y la propafenona (150 a 300 mg, dos veces al día) actúan tanto sobre el nódulo AV como sobre las vías accesorias y reducen, además, la frecuencia de los episodios.[23,24] Estos fármacos se pueden administrar de una manera segura si se descarta del tratamiento a los pacientes con cardiopatía isquémica y/o insuficiencia cardíaca congestiva.[25] El sotalol (80 a 320 mg al día, repartidos en varias tomas), la dofetilida (125 a 500 μg, dos veces al día) y la amiodarona (100 a 200 mg al día) se consideran medicamentos de segunda línea.[6] La estimulación simpática puede antagonizar los efectos de muchos antiarrítmicos, por lo que el tratamiento concomitante con un β-bloqueante mejora, en ocasiones, la eficacia clínica.

No se han evaluado, a través de estudios clínicos controlados, las estrategias para el tratamiento farmacológico de las taquicardias auriculares. La función del mecanismo responsable, los β-bloqueantes, los antagonistas del calcio y los antiarrítmicos de clase I y III podrían reducir o suprimir los síntomas. Las taquicardias auriculares asociadas a cicatrización, sobre todo a cirugía previa de una cardiopatía congénita, resultan particularmente difíciles de controlar con las técnicas de ablación y la farmacoterapia. A menudo, hay que utilizar bloqueantes del nódulo AV para controlar las frecuencias ventriculares durante los episodios de taquicardia de estos enfermos.

TABLA 19-2 Tratamiento a corto plazo de la taquicardia paroxística supraventricular

PREFERENCIA POR ADENOSINA	PREFERENCIA NEUTRA	PREFERENCIA POR ANTAGONISTAS DEL CALCIO
Neonatos	TPSV habitual	Mala vía i.v.
Hipotensión	Vía central*	Dipiridamol*
Diagnóstico incierto		Trasplante*
Tratamiento β-bloqueante i.v. previo		Teofilina

*Se precisa reducir la dosis de adenosina.
i.v., intravenosa; *TPSV*, taquicardia paroxística supraventricular.

Aleteo o flúter auricular

Los estudios clínicos de los últimos 20 años sobre pacientes con aleteo auricular han ampliado mucho nuestros conocimientos sobre esta arritmia relativamente común.[6,26] En el aleteo auricular, el ECG mostrará un ritmo auricular organizado, con una frecuencia aproximada de 300 ± 50 lpm. Los enfermos con aleteo auricular comparten muchas características clínicas y electrofisiológicas con los aquejados de fibrilación auricular y muchos de ellos manifestarán las dos arritmias. En la mayoría de los casos, el aleteo auricular se debe a la reentrada en un circuito intraauricular grande y bien definido. En el aleteo auricular típico existe un circuito antihorario en la aurícula derecha: el istmo cavotricuspídeo configura una zona crítica, sobre la que se puede aplicar la ablación. En el aleteo auricular clásico o típico, este circuito da un patrón ECG con ondas de aleteo negativo en las derivaciones inferiores y una deflexión auricular positiva en V_1. Este mismo circuito dependiente del istmo puede actuar en sentido horario, invirtiendo los hallazgos ECG. La duración del ciclo auricular en el aleteo auricular es menor que el período refractario del nódulo AV, por lo que casi siempre se observa un bloqueo del nódulo AV 2:1 o superior, pero podría aparecer una conducción 1:1 si el tono adrenérgico se eleva o si la duración del ciclo de aleteo es relativamente larga. También pueden ocurrir otros patrones ECG con ritmos regulares y frecuencias compatibles con el aleteo auricular. Ciertos aleteos auriculares, pese a seguir dependiendo del istmo, obedecen a un circuito alrededor de la vena cava inferior por una vía de conducción lenta que atraviesa la cresta terminal, patrón que se describe como «reentrada por el circuito bajo».[6,26-28] Cuando este circuito de reentrada no pasa por el istmo cavotricuspídeo, se dice que el enfermo presenta un *aleteo atípico;* se advierten, en esta situación, multitud de patrones ECG, algunos de los cuales remedan los del aleteo auricular típico. Los aleteos auriculares pueden surgir en cualquiera de las dos

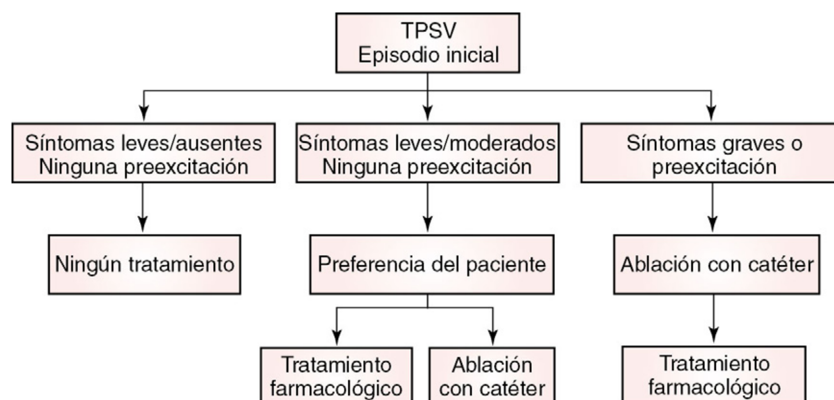


FIGURA 19-5 Algoritmo para el tratamiento de la taquicardia paroxística supraventricular (TPSV).

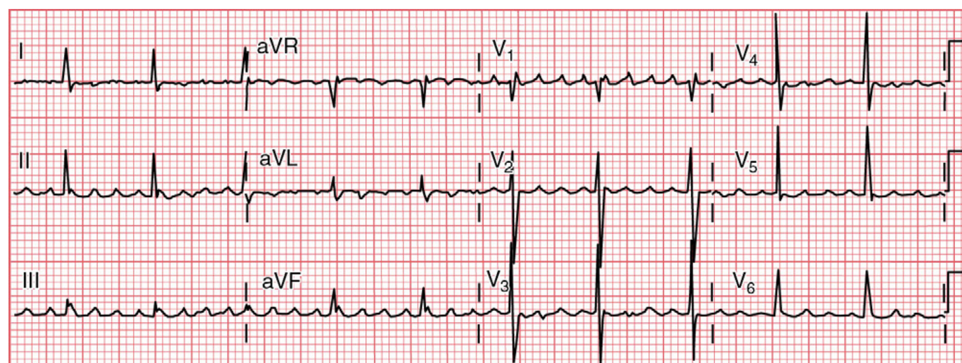


FIGURA 19-6 Taquicardia auricular izquierda tras la ablación con catéter de una fibrilación auricular.

aurículas. Muchos se relacionan con cicatrices, bien de la ablación con catéter o de intervenciones quirúrgicas (fig. 19-6). Las taquicardias focales, resultantes de la reconexión de las venas pulmonares y de los circuitos de aleteo por el anillo mitral, constituyen problemas frecuentes tras la ablación de la fibrilación auricular.[29,30]

El aleteo auricular puede asociarse con multitud de síntomas que dependen, en gran medida, de la frecuencia ventricular. Algunos enfermos se encuentran asintomáticos, a pesar de tener una frecuencia ventricular de 150 lpm y un bloqueo AV 2:1. Los enfermos con una cardiopatía avanzada no siempre toleran el aleteo auricular, aun cuando se controlen las frecuencias ventriculares.

Tratamiento a corto plazo del aleteo o flúter auricular

El tratamiento del paciente que acude por aleteo auricular se basa en suprimir la arritmia, controlar la frecuencia ventricular y prevenir las tromboembolias. Pese a la escasez de datos específicos sobre el aleteo auricular, las guías para prevenir los episodios embólicos de estos enfermos son idénticas a las de aquellos con una fibrilación auricular.

Como ocurre con otras arritmias, la estrategia terapéutica inmediata frente al aleteo auricular depende de la situación clínica, los síntomas del paciente y su estado hemodinámico. La cardioversión con una descarga de corriente continua resulta muy efectiva frente al aleteo auricular, pero pocas veces hay que intervenir con urgencia y, por otra parte, esta medida no impide las recidivas. La estimulación auricular rápida también parece muy útil. Muchas veces es difícil controlar la frecuencia de una manera estable en el aleteo auricular, debido a que la conducción oculta por el nódulo AV no llama la atención con las duraciones del ciclo auricular propias del aleteo. El diltiacem y el verapamilo pueden frenar por vía i.v. la frecuencia ventricular, pero sus efectos suelen ser pasajeros y, a veces, la hipotensión complica el tratamiento.[31-33] Se han empleado asimismo β-bloqueantes y amiodarona por vía i.v. para el control de la frecuencia de pacientes en estado crítico. Algunos enfermos selectos, con trastornos del sistema de conducción, alcanzan frecuencias ventriculares estables durante la farmacoterapia del aleteo auricular, pero la mayoría precisará la interrupción de la arritmia.

Se ha señalado la utilidad de ciertos antiarrítmicos para abortar el aleteo auricular, pero las tasas de respuesta en la práctica clínica han resultado a menudo frustrantes (v. capítulo 18). Los fármacos de clase III han sido los más satisfactorios, probablemente porque frenan la velocidad de conducción e impiden el acortamiento de la onda.[34] La ibutilida i.v. (1 a 2 mg) es el preparado mejor estudiado. En los estudios controlados con placebo se han obtenido tasas de eficacia del 38 al 76% con la ibutilida,[35,36] y se ha demostrado su superioridad sobre la procainamida y el sotalol frente al aleteo auricular.[6,35,36] El mayor problema de la ibutilida es el riesgo proarrítmico; del 1 al 2% de los enfermos de los estudios clínicos sobre ibutilida han presentado una prolongación de QT y TV polimorfa sostenida. Los episodios de TV no sostenida con la ibutilida se dan con una incidencia del 1,8 al 6,7%. El análisis del potasio en suero y del intervalo QT constituye una medida importante antes de administrar la ibutilida. El pretratamiento con magnesio i.v. antes de infundir la ibutilida supone una cautela razonable, pero existen pocos datos acerca de su eficacia.[37,38] La dofetilida i.v. también es bastante eficaz para la conversión del aleteo auricular, pero hoy solo existe una presentación oral.[38,39] La dofetilida, administrada por vía oral, surte efecto para convertir el aleteo auricular pero tarda cierto tiempo en actuar.[39,40] Los fármacos de clase IC propafenona y flecainida muestran una eficacia escasa frente al aleteo auricular y, cuando enlentecen el ciclo auricular, pueden facilitar una conducción AV 1:1 con un incremento paradójico de la respuesta ventricular.[41]

Tratamiento a largo plazo del aleteo o flúter auricular

El aleteo auricular recidiva o persiste menos veces que la fibrilación auricular. Por eso, hay pocos estudios específicos de la eficacia a largo plazo del tratamiento farmacológico de esta arritmia. El control a largo plazo de la frecuencia se admite en casos selectos con enfermedad intrínseca del sistema de conducción. En la mayoría de los demás, la conducción oculta por el nódulo AV no es un rasgo llamativo, debido a la regularidad en la duración del ciclo auricular y, por este motivo, suele ser muy difícil mantener un control efectivo de la frecuencia a largo plazo. La profilaxis farmacológica del aleteo auricular se parece a la de la fibrilación auricular (v. capítulo 18). Cuando se emplean fármacos de clase Ia, Ic o III, suelen prescribirse también bloqueantes del nódulo AV para evitar la conducción 1:1 en el caso de que recidivara el aleteo auricular al prolongarse la duración del ciclo con el fármaco.

Como se expuso en el capítulo 21, el tratamiento preferido en muchas ocasiones es la ablación con catéter del aleteo auricular dependiente del istmo. En esta intervención se traza una línea de ablación lineal desde el istmo de la válvula tricúspide hasta la vena cava inferior, que surte mucho efecto (>90%) a corto plazo. Cuando se aplicó por primera vez esta técnica, se observaron tasas elevadas de recidiva temprana, probablemente porque las lesiones incompletas no habían causado un bloqueo bidireccional completo en el istmo cavotricuspídeo. Con las técnicas actuales, la incidencia de recidiva del aleteo auricular típico tras la ablación inicial ha disminuido. No obstante, muchos pacientes, en particular aquellos con una cardiopatía estructural asociada, continúan con un riesgo de fibrilación auricular, pese a una ablación previa satisfactoria del aleteo auricular.[42,43]

Taquicardia auricular multifocal

La taquicardia auricular multifocal se caracteriza por tres o más ondas P de forma característica, con una frecuencia irregular que oscila entre 110 y 180 lpm. Suele asociarse a una enfermedad de base grave, a menudo insuficiencia respiratoria, o a toxicidad metilxantínica. El control de la frecuencia resulta complicado ya que hay muy poca conducción oculta por el nódulo AV y el tono simpático basal del paciente suele estar elevado. Los β-bloqueantes enlentecen a veces la frecuencia pero están contraindicados por el broncoespasmo. Los antagonistas del calcio i.v. suelen causar hipotensión. Se ha descrito que las dosis altas de magnesio i.v. facilitan la conversión, pero su uso se complica por la hipotensión y las náuseas.[44] Así pues, lo mejor es dirigir el tratamiento hacia la enfermedad de base. La ablación de la unión AV y la inserción de un marcapasos ayudan en los casos pertinentes.

Taquicardia sinusal inapropiada

La taquicardia sinusal inapropiada se diagnostica cuando persiste una taquicardia no paroxística con una forma de la onda P idéntica a la observada con el ritmo sinusal durante las horas de vigilia.[45] Hay que descartar causas sistémicas secundarias. Los síntomas habituales consisten en palpitaciones, mareos, fatiga, disnea y dolor torácico. Muchos

pacientes alternan períodos de taquicardia con otros de bradicardia relativa. Estos últimos dificultan la farmacoterapia. Los β-bloqueantes han representado, tradicionalmente, la línea inicial de tratamiento, pero algunos enfermos responden al verapamilo o al diltiacem. La ivabradina, un bloqueante sumamente selectivo de los canales I_f, comercializado hoy en algunos países europeos, se ha mostrado eficaz para un pequeño número de pacientes con taquicardia sinusal inapropiada.[46,47]

Taquicardia ectópica de la unión

Este ritmo aparece sobre todo en lactantes y niños, y se conoce una forma congénita y otra postoperatoria más común.[48,49] La variante congénita se manifiesta, en principio, por insuficiencia cardíaca congestiva durante la lactancia. La forma postoperatoria aparece después de la operación reparadora y la tetralogía de Fallot, la transposición de los grandes vasos u otras modalidades de cardiopatía congénita compleja. El mecanismo de ambas arritmias se atribuye a un automatismo reforzado de la unión AV, proximal a la región que origina el potencial de His. Dada la naturaleza incesante de esta taquicardia y su resistencia a la cardioversión y a la mayoría de los medicamentos, las tasas de mortalidad son altas cuando la arritmia afecta a un paciente recién operado en estado crítico. La escasa experiencia con el sotalol, la propafenona, la flecainida y la amiodarona hace pensar que se necesitan estudios con estos fármacos. Además, el enfriamiento corporal total podría ayudar en el postoperatorio. Rara vez, se precisa una ablación con catéter más la estimulación permanente porque el enfermo no responde a la medicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. The Sicilian gambit: a new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 1991;84:1831-1851.
2. DiFrancesco D. Funny channel–based pacemaking. *Heart Rhythm* 2010;7:276-279.
3. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984;24:129-147.
4. Tendera M, Wnuk-Wojnar AM, Kulakowski P, et al. Efficacy and safety of dofetilide in the prevention of symptomatic episodes of paroxysmal supraventricular tachycardia: a 6-month double-blind comparison with propafenone and placebo. *Am Heart J* 2001;142:93-98.
5. Page RL, Connolly SJ, Wilkinson WE, et al. Antiarrhythmic effects of azimilide in paroxysmal supraventricular tachycardia: efficacy and dose-response. *Am Heart J* 2002;143:643-649.
6. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias. *Circulation* 2003;108:1871-1909.
7. Ferguson JD, DiMarco JP. Contemporary management of supraventricular tachycardia. *Circulation* 2003;107:1096-1099.
8. Orejarena LA, Vidaillet H Jr, DeStefano F, et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:150-157.
9. Fox DJ, Tischenko A, Krahn AD, et al. Supraventricular tachycardia: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1400-1411.
10. Delacretaz E. Supraventricular tachycardia. *N Engl J Med* 2006;354:1039-1051.
11. Alboni P, Tomasi C, Menozzi C, et al. Efficacy and safety of out-of-hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:548-553.
12. DiMarco JP. Adenosine and digoxin. In Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*, 4th ed, Philadelphia, 2004, WB Saunders, pp 693-694.
13. Wltzschig HK. Adenosine: an old drug newly discovered. *Anesthesiology* 2009;111:904-915.
14. Shah CP, Gupta AK, Thakur RK, et al. Adenosine-induced ventricular fibrillation. *Indian Heart J* 2001;53:208-210.
15. Strickberger SA, Man KC, Daoud EG, et al. Adenosine-induced atrial arrhythmia: a prospective analysis. *Ann Int Med* 1997;127:417-422.
16. Mallet ML. Proarrhythmic effects of adenosine: a review of the literature. *Emerg Med J* 2004;21:408-410.
17. Dougherty AH, Jackman WM, Naccarelli GV, IV Diltiazem Study Group. et al. Acute conversion of paroxysmal tachycardia with intravenous diltiazem. *Am J Cardiol* 1992;70:587-592.
18. Singh BN. β-Blockers and calcium channel blockers as antiarrhythmic drugs. In Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac electrophysiology from cell to bedside*, 4th ed, Philadelphia, 2004, WB Saunders, pp 918-931.
19. Lim SH, Anantharaman V, Teo WS. Slow-infusion of calcium channel blockers in the emergency management of supraventricular tachycardia. *Resuscitation* 2002;52:167-174.
20. Holdgate A, Foo A. Adenosine versus intravenous calcium channel antagonists for the treatment of supraventricular tachycardia in adults. *Cochrane Database System Rev* (4): CD005154 2006.
21. Glatter KA, Cheng J, Dorostkar P, et al. Electrophysiologic effects of adenosine in patients with supraventricular tachycardia. *Circulation* 1999;99:1034-1040.
22. Pappone C, Santinelli V, Rosanio S, et al. Usefulness of invasive electrophysiologic testing to stratify risk of arrhythmic events in patients with Wolff-Parkinson-White pattern. *J Am Coll Cardiol* 2003;15:889-897.
23. Dorian P, Naccarelli GV, Coumel P, Flecainide Multicenter Investigators Group. et al. A randomized comparison of flecainide versus verapamil in paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1996;77:89A-95A.
24. UK Propafenone PSVT Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1995;92:2550-2557.
25. Wehling M. Meta-analysis of flecainide safety in patients with supraventricular arrhythmias. *Arzneimittel-Forschung* 2002;52:507-514.
26. Saoudi N, Cosio F, Waldo A, et al. Classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiologic mechanism and anatomic basis: a statement from the joint expert group from the Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Cardiovasc Electrophys* 2001;12:852-866.
27. Yang Y, Cheng J, Bochoeyer A, et al. Atypical right atrial flutter patterns. *Circulation* 2001;103:3092-3098.
28. Cheng J, Cabeen WR Jr, Scheinman MM. Right atrial flutter due to lower loop reentry: mechanism and anatomic substrates. *Circulation* 1999;99:1700-1705.
29. Gerstenfeld EP, Dixit S, Bata R, et al. Surface electrocardiogram characteristics of atrial tachycardias occurring after pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm* 2007;4:1136-1143.
30. Veenhuyzen GD, Knecht S, O'Neill MD, et al. Atrial tachycardias encountered during and after catheter ablation for atrial fibrillation. Part I: Classification, incidence and management. *PACE* 2009;32:393-398.
31. Ellenbogen KA, Dias VC, Plumb VJ, et al. A placebo-controlled trial of continuous intravenous diltiazem infusion for 24-hour rate control during atrial fibrillation and atrial flutter: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:891-897.
32. Goldenberg IF, Lewis WR, Dias VC, et al. Intravenous diltiazem for the treatment of patients with atrial fibrillation or flutter and moderate to severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1994;74:884-889.
33. Phillips BG, Ghandi AJ, Sanoski CA, et al. Comparison of intraveous diltiazem and verapamil for the acute treatment of atrial fibrillation and flutter. *Pharmacotherapy* 1997;17:1238-1245.
34. Cosio FG, Delpon E. New antiarrhythmic drugs for atrial flutter and atrial fibrillation: a conceptual breakthrough at last? *Circulation* 2002;105:276-278.
35. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. et al. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Circulation* 1996;94:1623-1631.
36. Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, et al. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:130-136.
37. Tercius AJ, Kluger J, Coleman CJ, White CM. Intravenous magnesium sulfate enhances the ability of intravenous ibutilide to successfully convert atrial fibrillation or flutter. *PACE* 2007;30:1331-1335.
38. Coleman CI, Sood N, Chawla D, et al. Intravenous magnesium sulfate enhances the ability of dofetilide to successfully cardiovert atrial fibrillation or flutter: results of the Dofetilide and Intravenous Magnesium Evaluation. *Europace* 2009;11:892-895.
39. Singh S, Zoble RG, Yellen L, et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative Research on Dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation* 2000;102:2385-2390.
40. Banchs JE, Wolbrette DL, Samii SM, et al. Efficacy and safety of dofetilide in patients with atrial fibrillation and atrial flutter. *J Interv Card Electrophysiol* 2008;23:111-115.
41. Falk RH. Proarrhythmia in patients treated for atrial fibrillation or flutter. *Ann Int Med* 1992;117:141-150.
42. Gilligan DM, Zakaib JS, Fuller I, et al. Long-term outcome of patients after successful radiofrequency ablation for typical atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:53-58.
43. Calkins H, Canby R, Weiss R, et al. Results of catheter ablation of typical atrial flutter. *Am J Cardiol* 2004;94:437-442.
44. McCord JK, Borzak S, Davis T, Gheorghiade M. Usefulness of intravenous magnesium for multifocal atrial tachycardia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol* 1998;91:91-96.
45. Still AM, Raatikainen P, Ylitalo A, et al. Prevalence, characteristics and natural course of inappropriate sinus tachycardia. *Europace* 2005;7:104-112.
46. Zellerhoff S, Hinterseer M, Krull BF, et al. Ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia. *Nuanyn-Schmied Arch Phamacol* 2010;382:433-436.
47. Cato L, Rebecchi M, Sette A, et al. Efficacy of ivabradine administration in patients affected by inappropriate sinus tachycardia. *Heart Rhythm* 2010;7:1318-1323.
48. Haas NA, Plumpton K, Justo R, et al. Postoperative junctional ectopic tachycardia (JET). *Zeitschr Kardiol* 2004;93:371-380.
49. Hoffman TM, Bush DM, Wernovsky G, et al. Postoperative junctional ectopic tachycardia in children: incidence, risk factors, and treatment. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1607-1611.

CAPÍTULO 20 Fibrilación auricular

Peter Zimetbaum y Rodney H. Falk

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más común en la práctica clínica y, en muchos aspectos, la más compleja de combatir. El conocimiento del trastorno se ha incrementado en gran medida en la última década y están apareciendo nuevas modalidades terapéuticas con un ritmo acelerado. La FA, como se acepta de manera creciente, es una enfermedad heterogénea para la que no existe una solución común a todas las modalidades. Más bien, el tratamiento óptimo del paciente con esta arritmia obliga al clínico a combatir la cardiopatía de base y a controlar las interacciones con los tratamientos potenciales, estimar el riesgo de tromboembolia asociada a la arritmia y detectar la presencia y gravedad de los síntomas derivados de la misma. Tanto el médico general como el cardiólogo que traten la FA han de saber cuándo derivar el caso para una intervención electrofisiológica, y el electrofisiólogo ha de saber cuándo debe continuar y ofrecer alguna de las técnicas invasivas.

Clasificación

La FA se puede clasificar según la enfermedad de base,[1] la frecuencia y la duración de los episodios,[2] o una combinación de ambos. La *FA paroxística* se define como una arritmia que suele durar menos de 48 h y que rara vez se prolonga más de 7 días. La *FA persistente* es una arritmia que no se convierte espontáneamente al ritmo sinusal pero que lo hace con una intervención, casi siempre la cardioversión o la farmacoterapia. La *FA permanente* es una arritmia refractaria a la conversión hacia el ritmo sinusal y es la variante más laxa de las tres; su definición depende, en muchos casos, del vigor que ponga el clínico en restablecer el ritmo sinusal. Desde el advenimiento de las técnicas de ablación frente a la FA se ha introducido un nuevo término, la *FA persistente de larga duración* para describir a los pacientes con una historia de FA continuada durante más de 1 año, en los que se ha ensayado un método ablativo. A estas categorías se añade el término *FA de reciente comienzo,* que representa el primer episodio documentado, puesto que el desenlace del primer episodio de la arritmia se desconoce. Estas categorías temporales no son estáticas y se pueden fusionar entre sí con el paso del tiempo: una FA paroxística de reciente comienzo puede tornarse persistente en un número significativo de pacientes. La presencia o la ausencia de síntomas, su intensidad y la relación de ellos con un control insuficiente de la respuesta ventricular, o con pérdida de la sincronía auriculoventricular normal, constituyen un complemento valioso para la clasificación de la FA; no obstante, hay que saber que el riesgo tromboembólico no depende de la presencia o de la ausencia de síntomas asociados a la arritmia.

Decisión sobre el control del ritmo o el control de la frecuencia

Hace 10 años se publicó una serie de estudios controlados y aleatorizados para comparar el control del ritmo con el control de la frecuencia.[3-5] En general, en estas investigaciones participaron pacientes de edad avanzada con FA y factores clínicos de riesgo para la tromboembolia. Los métodos de estudio variaron y no se exigió anticoagulación a la mayoría de los miembros del grupo de control de ritmo, aunque la siguieran casi todos los enfermos. En el más grande de estos estudios, el Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM),[6] la variable principal fue la muerte. De modo uniforme, en todos estos estudios se comprobó que ninguna de las estrategias ofrecía mejores resultados, a tenor de las diversas variables primarias. Al efectuar un análisis *a posteriori* sobre los resultados según el *ritmo,* fuese cual fuese la estrategia asignada, la presencia de ritmo sinusal en el estudio AFFIRM favoreció la supervivencia; la presencia de enfermedad coronaria, diabetes y/o tabaquismo incrementó la mortalidad.[7] Sin embargo, para mantener el ritmo sinusal, se utilizaron, por lo general, antiarrítmicos que comportaban una menor probabilidad de supervivencia lo que compensa cualquier posible ventaja del ritmo sinusal. Pese a que esta observación podría servir para afirmar que una estrategia óptima consistiría en mantener el ritmo sinusal con métodos no farmacológicos, la complejidad de este análisis retrospectivo es de tal magnitud que solo debiera plantearse como una observación generadora de hipótesis y no como una conclusión perfectamente documentada. De hecho, en un análisis posterior de los datos del estudio Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Recurrent Persistent Atrial Fibrillation (RACE), basados en el ritmo real, no se apreció ninguna ventaja del ritmo sinusal sobre la FA,[8] si bien la clase funcional de los pacientes con ritmo sinusal del estudio AFFIRM resultó ligeramente mejor, cualquiera que fuese el grupo asignado.[9]

Las investigaciones comparativas entre el control de la frecuencia y del ritmo no resultan concluyentes en el ámbito de esta controversia, debido a la falta considerable de representación de grupos voluminosos de pacientes, como los jóvenes o los muy ancianos, aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y los que presentan una FA muy sintomática.[10,11] La importancia del restablecimiento del ritmo sinusal para un grupo de pacientes con ICC y una fracción de eyección del 35% o menos se investigó después en el estudio Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF).[12] La amiodarona fue el fármaco más utilizado para mantener el ritmo sinusal y no se advirtieron diferencias en la evolución de los pacientes asignados aleatoriamente a los grupos de control del ritmo o de la frecuencia. Pese a todos estos resultados aparentemente negativos de la estrategia basada en el restablecimiento enérgico y el mantenimiento del ritmo sinusal, hay que admitir que, en muchos casos, el inicio de la FA persistente se asocia a síntomas molestos y a una merma de la calidad global de vida, a pesar del control adecuado de la frecuencia.[13] Sin duda, muchos de estos pacientes fueron descartados de los estudios clínicos; hay datos a favor de que el restablecimiento del ritmo sinusal mejora la calidad de vida.[14] Así pues, ante un enfermo con FA de reciente comienzo, el clínico deberá efectuar una anamnesis extensa y no dudar en intentar restablecer al menos una vez el ritmo sinusal, para averiguar si con ello mejora la sensación de bienestar subjetiva. Por todos estos motivos, prosigue el debate referido a los méritos relativos de estas dos técnicas en un alto número de enfermos. Al margen de los interrogantes aún abiertos por estos estudios, un hallazgo importante y uniforme es que la estrategia de control del ritmo no disminuye el riesgo de accidente cerebrovascular, en comparación con el control de la frecuencia y la anticoagulación. Si bien la mayoría de los pacientes de ambos grupos recibieron warfarina, esta se suspendió más veces en el grupo que había restablecido aparentemente el ritmo sinusal en los estudios iniciales; es muy probable que la recidiva de una FA sostenida paroxística en este grupo diera

cuenta de los episodios tromboembólicos. En suma, la decisión acerca del control del ritmo o de la frecuencia no debe basarse en el deseo de retirar la warfarina o de abstenerse de utilizarla, puesto que las recidivas ocurren con frecuencia y pueden resultar tanto asintomáticas como paroxísticas, lo que dificulta mucho su detección en una exploración de rutina. Es verdad que la decisión de mantener el ritmo sinusal o controlar la frecuencia ha de individualizarse, tras sopesar cuidadosamente los rasgos clínicos y ecocardiográficos en cada caso, pero se considera que los pacientes más jóvenes con síntomas graves evolucionan mejor con el control del ritmo, mientras que los de edad avanzada, con síntomas mínimos, pueden controlarse igualmente bien, si no mejor, con la estrategia de control de la frecuencia.

Control de la frecuencia

La respuesta ventricular media de los pacientes con FA de reciente comienzo oscila entre 100 y 150 lpm.[15] Los intervalos R-R irregulares conllevan una fluctuación notable del volumen sistólico,[16,17] que posiblemente contribuya a la sensación molesta de la arritmia, si la frecuencia cardíaca no se controla bien. La respuesta ventricular puede aumentar mucho en la FA con los estímulos que suprimen el tono vagal o aumentan el simpático –como el ejercicio, la fiebre, el hipertiroidismo o las pérdidas hemáticas–. Por eso, una buena pregunta que debe hacerse el clínico es si el paciente experimentará una taquicardia sinusal en ritmo sinusal. Si la contestación es afirmativa, la respuesta ventricular rápida podría reflejar la presencia de alguno de estos trastornos, que debería corregirse antes de poder controlar la frecuencia.

Una respuesta ventricular rápida ocasiona síntomas desagradables, en especial palpitaciones o disnea, a ciertos pacientes, sobre todo a aquellos con una FA paroxística.[18] Si el trastorno es persistente, el incremento desproporcionado de la frecuencia cardíaca con el ejercicio ocasiona disnea o fatiga.

CONTROL FARMACOLÓGICO DE LA FRECUENCIA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR: FRECUENCIA VENTRICULAR ÓPTIMA

El control de la frecuencia ventricular en la FA persigue un doble objetivo: eliminar los síntomas y mejorar la eficiencia cardíaca. A medida que se eleva la frecuencia cardíaca en la FA, tiende a disminuir el volumen sistólico, pero el gasto cardíaco suele mantenerse dentro de un intervalo bastante amplio, para disminuir solo cuando la frecuencia cardíaca media excede de 110 a 120 lpm.[19] De todas maneras, es probable que una frecuencia cardíaca en reposo más alta resulte ineficaz, puesto que conlleva una mayor demanda miocárdica de oxígeno. Por todo ello, parece razonable tratar de disminuir la frecuencia cardíaca durante la FA.

Los investigadores de AFFIRM definieron de manera empírica el *control adecuado de la frecuencia* como una frecuencia cardíaca media de 80 lpm o menos en reposo asociada bien a una frecuencia cardíaca máxima de 110 lpm o menos durante un paseo de 6 min o bien a una frecuencia media de 100 lpm o menos durante la monitorización ambulatoria de 24 h, sin que la frecuencia cardíaca excediera el 110% de la frecuencia máxima prevista para la edad durante el ejercicio.[20] Aplicando esta definición, los β-bloqueantes se mostraron como el fármaco inicial más eficaz para el control de la frecuencia: respuesta del 70% en monoterapia o combinados con la digoxina, frente al 54% para los antagonistas del calcio y el 54% para la digoxina sola.[20]

Estos resultados, extraídos de una población mayor con cardiopatía, no solo prueban la aparente superioridad de los β-bloqueantes, sino también que la digoxina sola, pese a no surtir efecto en todos los casos, continúa desempeñando una misión en el control de la frecuencia cardíaca de estos pacientes. Es más, la digoxina muestra sinergia tanto con los antagonistas del calcio como con los β-bloqueantes, y puede reducir las dosis necesarias de estos preparados, así como sus efectos secundarios.[21]

Conviene recordar que el control más riguroso de la frecuencia cardíaca, medido en latidos por minuto, no necesariamente se traduce en una mejora sintomática. Los antagonistas del calcio controlan la frecuencia cardíaca con menos eficacia que los β-bloqueantes, pero los estudios sobre estos últimos no han mostrado que mejore la tolerancia al esfuerzo de los enfermos con una FA sostenida. Es más, si se inhibe demasiado la frecuencia cardíaca máxima, puede disminuir la tolerancia al esfuerzo.[22] En una comparación sobre el control riguroso de la frecuencia, donde se aplicaron criterios similares a los del estudio AFFIRM, no se advirtieron diferencias en los resultados obtenidos tras un seguimiento de 3 años frente a un control más laxo (frecuencia cardíaca en reposo < 110 lpm); esto indica que no todos los pacientes precisan un control rígido de la frecuencia.[23]

Al barajar los fármacos más idóneos para controlar la respuesta ventricular en la FA, los grupos terapéuticos se suelen dividir de esta manera: β-bloqueantes, antagonistas del calcio y digoxina, como si se excluyeran mutuamente (tabla 20-1). La monoterapia ayuda a un número importante de pacientes, pero la adición de digoxina y de una

TABLA 20-1 Control farmacológico de la frecuencia cardíaca en la fibrilación auricular

FÁRMACO	CONTROL DEL EPISODIO AGUDO	CONTROL DE LA FA SOSTENIDA	COMENTARIOS
Antagonistas del calcio			
Diltiacem	Bolo de 20 mg seguido, en caso de necesidad, de 25 mg 15 min más tarde; infusión de mantenimiento de 5-15 mg/h	Diltiacem de liberación controlada por vía oral: 180-360 mg/día	El control a largo plazo de la frecuencia puede mejorar con la adición de digoxina
Verapamilo	5-10 mg i.v. durante 2-3 min, repetido una vez 30 min más tarde; no existe documentación fiable sobre la infusión de mantenimiento	Verapamilo de liberación retardada: 120-240 mg al día o dos veces al día	Produce una elevación de las concentraciones de digoxina; puede tener más efecto inótropo negativo que el diltiacem
β-bloqueantes*			
Esmolol	0,5 mg/kg i.v., repetido, en caso de necesidad; continuar con infusión de 0,05 mg/kg/min y aumentar, según la necesidad, hasta 0,2 mg/kg/min	No disponible en forma oral	La hipotensión puede resultar problemática, pero responde a la retirada de la medicación
Metoprolol	Bolo de 5 mg i.v., repetido en dos ocasiones cada 2 min; no hay datos sobre la infusión de mantenimiento	50-400 mg/día, repartidos en varias tomas	El metoprolol resulta útil si existe una enfermedad coronaria concomitante
Propranolol	1-5 mg i.v. durante 10 min	30-360 mg, en varias dosis o en una forma de acción prolongada (una vez al día)	No cardioselectivo; administrar con cautela a pacientes con antecedentes de broncoespasmo
Digoxina	1-1,5 mg i.v. o p.o. durante 24 h, en incrementos de 0,25-0,5 mg	0,125-0,25 mg/día	La digoxina se excreta por vía renal y tarda en iniciar sus efectos por vía i.v.; ejerce un control menos eficaz que otros fármacos, pero puede actuar de manera sinérgica con ellos. Es el fármaco menos eficaz, pero podría resultar útil en monoterapia para los pacientes con vida sedentaria

*Otros β-bloqueantes controlan la frecuencia con una eficacia similar por vía oral.
FA, fibrilación auricular; *i.v.,* intravenosa; *p.o.,* por vía oral.

dosis intermedia de un β-bloqueante o de un antagonista del calcio puede controlar la frecuencia cardíaca de manera extraordinaria, aun cuando haya fracasado la monoterapia con dosis altas. El análisis de la información del estudio AFFIRM revela que los médicos suelen utilizar una combinación de medicamentos para controlar la frecuencia cardíaca y que con esa asociación terapéutica se tienen más posibilidades de lograr un control riguroso que con la monoterapia.[20] En un pequeño estudio cruzado, bien diseñado, se señaló que la adición de digoxina al diltiacem o a un β-bloqueante proporcionaba un mejor control de la frecuencia que el uso de cualquiera de ellos en monoterapia.[21] Es más, se puede controlar la frecuencia mediante una combinación que contenga digoxina en una dosis más baja y reducir así la prevalencia de los efectos secundarios. De todas formas, el clínico ha de saber que los efectos cronótropos negativos de la asociación inducen, a veces, una bradicardia sinusal llamativa, en el caso de que se restablezca el ritmo sinusal. Si se elige el verapamilo, la interacción de este con la digoxina obliga a administrar una dosis de digoxina más baja que cuando se emplea esta última en monoterapia o combinada con el diltiacem.[24]

MÉTODO NO FARMACOLÓGICO PARA CONTROLAR LA FRECUENCIA

La interrupción de la función del nódulo auriculoventricular (AV) mediante ablación con catéter y la implantación concomitante de un marcapasos supone una estrategia eficacísima para controlar la frecuencia. Se trata de una intervención bastante sencilla que comporta una mejora significativa y sostenida de la calidad de vida.[25] De acuerdo con los datos, sin embargo, la estimulación del ventrículo derecho (VD) puede agravar la insuficiencia cardíaca de algunos pacientes, al menos en el seno de una disfunción ventricular.[26-28] Este hallazgo atemperó el entusiasmo por esta técnica, salvo cuando resulta imposible el tratamiento farmacológico y la ablación con catéter de la arritmia auricular. Como alternativa a la estimulación ventricular derecha cabe la estimulación biventricular, que preserva en mayor medida la sincronía ventricular y posiblemente no comporte los efectos adversos de la primera.[29,30]

Control del ritmo

La estrategia del control del ritmo consiste en restablecer y mantener el ritmo sinusal. La FA puede revertir de forma espontánea al ritmo sinusal o persistir de manera indefinida salvo que se aplique la cardioversión. El retorno espontáneo del ritmo sinusal ocurre casi siempre en las primeras 48 h de la arritmia.[31] Cuando no sucede así, el ritmo sinusal se puede restaurar con antiarrítmicos o mediante la cardioversión eléctrica con corriente continua (CC). Antes de la cardioversión hay que tomar las medidas pertinentes para prevenir los episodios tromboembólicos.

CARDIOVERSIÓN FARMACOLÓGICA

Se dispone de fármacos de administración intravenosa y oral para la cardioversión farmacológica (tabla 20-2), método cuyo éxito se acrecienta si se aplica en las primeras 24 a 48 h del inicio de la arritmia;[32] el uso de los fármacos para la conversión al ritmo sinusal debe seguirse de la cardioversión eléctrica si no se obtiene ninguna respuesta. En EE. UU., los únicos fármacos actuales admitidos por vía intravenosa (i.v.) son la procainamida y la ibutilida (v. capítulo 18). La tasa de respuesta a la procainamida es menor que a la ibutilida y la ibutilida ofrece mejores resultados en la conversión del aleteo auricular que en la de la FA.[33]

Estos fármacos deben administrarse bajo monitorización electrocardiográfica (ECG) por el riesgo de taquicardia ventricular polimorfa *(torsades de pointes)* con la procainamida y la ibutilida –se eleva hasta un 3-5% con la ibutilida[34]– y de hipotensión con la procainamida.[33] Hay que monitorizar los efectos proarrítmicos hasta por lo menos 2 h después de terminar la infusión. Se ha comprobado que la asociación del fármaco de clase 1C propafenona, administrado por vía oral, con ibutilida i.v. incrementa la probabilidad de conversión al ritmo sinusal y se tolera bien, pero la experiencia con esta asociación se limita a una sola publicación.[35]

Otra alternativa al tratamiento i.v. es el uso de dosis altas de antiarrítmicos por vía oral para la conversión de la FA en ritmo sinusal. La quinidina, en una dosis inicial de 200 mg, repetida a razón de 200 mg cada 2 h (hasta completar tres dosis), ofrece una elevada tasa de conversión,[36] pero ha caído en descrédito por la alta incidencia de efectos secundarios, incluida la taquicardia ventricular polimorfa.[37] Se ha investigado mucho el tratamiento con dosis altas de fármacos de tipo 1C para administración oral (450 a 600 mg de propafenona[38] o 300 a 400 mg de flecainida).[39,40] Esta medicación debe evitarse entre los pacientes con bloqueo de rama, cardiopatía estructural o preexcitación ventricular

TABLA 20-2 Posología recomendada de fármacos con eficacia para la cardioversión de la fibrilación auricular

FÁRMACO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	POSOLOGÍA*		POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
Amiodarona	p.o.	Dentro del hospital: 1,2-1,8 g, cada día, repartidos en varias tomas hasta un total de 10 g, luego 200-400 mg/día de mantenimiento o 30 mg/kg en una sola dosis		Hipotensión, prolongación de QT, taquicardia ventricular polimorfa (rara), molestias gastrointestinales, estreñimiento, flebitis (i.v.)
	p.o.	Régimen ambulatorio: 600-800 mg/día, repartidos en varias tomas, hasta un total de 10 g, luego, 200-400 mg/día de mantenimiento		
	i.v./p.o.	5-7 mg/kg durante 30-60 min, seguido de 1,2-1,8 g/día en infusión i.v. continua o repartida en varias tomas orales hasta una dosis total de 10 g; finalmente, 200-400 mg/día de mantenimiento		
Dofetilida	p.o.	Aclaramiento de creatinina (ml/min):	Dosis (μg, dos veces al día):	Prolongación de QT, taquicardia ventricular polimorfa; ajustar la dosis a la función renal, el volumen corporal y la edad
		>60	500	
		40-60	250	
		20-40	125	
		<20	Contraindicada	
Flecainida	p.o./i.v.	p.o.: 200-300 mg† i.v.: 1,5-3 mg/kg durante 10-20 min†		Hipotensión, aleteo auricular con frecuencia ventricular alta
Ibutilida	i.v.	1 mg durante 10 min; repetir 1 mg, en caso de necesidad		Prolongación de QT, taquicardia ventricular polimorfa
Propafenona	p.o./i.v.	600 mg 1,5-2 mg/kg durante 10-20 min†		Hipotensión, aleteo auricular con frecuencia ventricular rápida
Quinidina‡	p.o.	0,75-1,5 g, en varias tomas durante 6-12 h, habitualmente con un fármaco reducción de la frecuencia		Prolongación de QT, taquicardia ventricular polimorfa, molestias gastrointestinales, hipotensión

*La posología puede diferir de la recomendada por los fabricantes.
†No hay datos suficientes para sustentar las recomendaciones concretas sobre el uso de un régimen de saturación, en lugar de otro, entre los pacientes con cardiopatía isquémica o disfunción ventricular izquierda; en estos casos, se evitará esta medicación o se utilizará con suma cautela.
‡El uso de una carga de quinidina para lograr la conversión farmacológica de la fibrilación auricular suscita controversia y existen métodos más seguros, como los demás fármacos enumerados en la tabla.
FA, fibrilación auricular; *p.o.*, por vía oral; *i.v.*, intravenosa.
Modificado de ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with auricular fibrillation. *Circulation* 2006;114:e257-e354.

debido al riesgo de efectos proarrítmicos, incluido el aleteo auricular con una conducción 1:1 a través del nódulo AV, colapso hemodinámico y taquicardia ventricular.

Inicialmente, estos fármacos deben administrarse en un entorno monitorizado con equipo de desfibrilación. Si se observa respuesta, sin ninguna reacción adversa, se puede continuar luego con el tratamiento oral en casos selectos, con un corazón sano (a través del método bautizado como *la pastilla en el bolsillo*).[41] Se ha investigado a fondo la amiodarona, por vía oral, para la conversión de la FA y se ha comprobado la seguridad de su saturación en el entorno ambulatorio durante el episodio arrítmico; este fármaco conlleva una tasa de cardioversión satisfactoria de hasta el 80% a las 24 h, si la FA dura 48 h o menos,[42] si bien la respuesta frente a las arritmias de mayor duración es mucho más baja.[43]

CARDIOVERSIÓN ELÉCTRICA

La cardioversión eléctrica restablece el ritmo sinusal en la FA en más del 90% de los casos.[44] Se define como *cardioversión satisfactoria* el restablecimiento del ritmo sinusal, aunque solo sea durante un latido; la cardioversión guarda relación inversa con la duración de la FA y el tamaño de la aurícula izquierda. Las ondas bifásicas del desfibrilador surten más efecto que las monofásicas,[45] y la colocación anteroposterior del electrodo parece más adecuada que la anterolateral, pese a que no se trate de un hallazgo uniforme.[46,47] La reversión a la FA inmediatamente después de un latido de ritmo sinusal o en las primeras 24 h es un fenómeno frecuente[48] que se conoce como *recidiva inmediata de la FA* o *recidiva temprana de la FA*.[49] Las recidivas tempranas se pueden prevenir con antiarrítmicos, como la ibutilida.[50,51]

Si fracasa la cardioversión tras administrar la energía máxima del dispositivo, es posible obtener respuesta a una segunda descarga, de la misma energía, efectuada tras un intervalo de 1 min o más, ya que la impedancia transtorácica desciende con cada descarga. Otras veces, el cambio de orientación del electrodo resulta satisfactorio. Si se aplica presión sobre el electrodo anterior se reduce, también, la impedancia transtorácica y mejoran los resultados.[52] Por último, el pretratamiento con un antiarrítmico por vía i.v. u oral puede facilitar la cardioversión, al disminuir los umbrales de desfibrilación y reducir las recidivas tempranas de la FA.[50,51]

Mantenimiento del ritmo sinusal

Métodos farmacológicos

Los antiarrítmicos se prescriben mucho para mantener el ritmo sinusal. En general, la eficacia de estos fármacos es parecida y las tasas de recaídas al cabo de 1 año alcanzan el 50%, frente al 20-25% cuando no se administran. Se ha probado sistemáticamente que la amiodarona surte más efecto que otros antiarrítmicos y que la tasa de supresión de la FA llega al 75% al cabo de 1 año.[53] Si no se logra mantener el ritmo sinusal con un fármaco, es posible que otro distinto dé el resultado apetecido, en particular si se cambia de grupo terapéutico.[54] No parece demasiado realista esperar la supresión completa de la FA con ninguno de estos fármacos. Más bien, el objetivo debería ser el descenso significativo en la frecuencia de la FA, en comparación con los patrones previos.

Los efectos tóxicos principales de los antiarrítmicos consisten en acciones proarrítmicas y reacciones extracardiovasculares. Estas últimas dependen del fármaco y varían desde alteraciones benignas del gusto hasta una toxicidad pulmonar o hepática potencialmente mortal (tabla 20-3). Todos los antiarrítmicos modifican la función de los canales cardíacos del sodio, del potasio, o de ambos.[55] Se cree que estos fármacos previenen o cortan la FA prolongando el período refractario (bloqueantes de los canales de potasio) o retrasando la conducción (bloqueantes de los canales de sodio) de las células auriculares. La prolongación del período refractario (alargamiento de la repolarización) explica la prolongación de QT, que puede resultar

TABLA 20-3 Antiarrítmicos, posología y toxicidad

FÁRMACO	DOSIS (24 H)	TOXICIDAD CARDÍACA	TOXICIDAD EXTRACARDÍACA	VIGILANCIA RECOMENDADA E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
Amiodarona	200-400 mg (carga inicial de 600-1.200 mg durante 1-2 semanas) administrado en una dosis más baja a los pacientes con menor superficie corporal o de la tercera edad	Bradicardia, taquicardia ventricular polimorfa (rara)	Toxicidad pulmonar, fotosensibilidad, toxicidad hepática, molestias digestivas y toxicidad neurológica (relacionadas con la dosis), disfunción tiroidea, aumento de INR con warfarina	Pruebas de función hepática: cada 6 meses, pruebas de función respiratoria en condiciones basales y solo cuando aparezcan síntomas de posible toxicidad; radiografía de tórax anual Pruebas de función tiroidea: basal y a los 3 meses; luego, en intervalos semestrales; potencia la warfarina, la digoxina, la fenitoína y los tricíclicos
Dronedarona	400 mg, dos veces al día	Ninguna; evitar en casos de insuficiencia cardíaca congestiva o de fibrilación auricular permanente	Toxicidad hepática; altera la secreción de creatinina	Vigilar la fibrilación auricular recidivante al menos cada 3 meses
Dofetilida	500-1.000 μg	Taquicardia ventricular polimorfa	No significativa	Comienzo intrahospitalario durante 72 h, aclaramiento de creatinina cada 3 meses; intervalo QT; niveles aumentados por diversos fármacos (p. ej., verapamilo)
Sotalol	160-320 mg	Taquicardia ventricular polimorfa, ICC, bradicardia sinusal	Broncoespasmo	Intervalo QT
Flecainida	200-300 mg	Taquicardia ventricular, aleteo auricular con conducción 1:1	Mareos	No significativa
Propafenona	450-900 mg	Taquicardia ventricular, aleteo auricular con conducción 1:1	Sabor metálico	No significativa
Quinidina	600-1.500 mg	Taquicardia ventricular polimorfa, aumento de la conducción por el nódulo AV	Trombocitopenia, fiebre, náuseas, diarrea	Intervalo QT; recuento de plaquetas; aumento en las concentraciones de digoxina; puede potenciar la warfarina
Procainamida	1-4 g	Taquicardia ventricular polimorfa	Agranulocitosis, síndrome lúpico	Intervalo QT; el etanol incrementa las concentraciones de NAPA
Disopiramida	400-750 mg	Taquicardia ventricular polimorfa, ICC	Retención urinaria, sequedad de boca; contraindicada en el glaucoma	Intervalo QT

AV, auriculoventricular; *ICC*, insuficiencia cardíaca congestiva; *INR*, índice internacional normalizado; *NAPA*, *N*-acetil procainamida.

excesiva si se administra una dosis exagerada, disminuye la excreción o el enfermo muestra una predisposición genética a la prolongación de QT o un metabolismo farmacológico genéticamente prolongado.[56] La prolongación de la conducción, como la observada con los fármacos de clase IC, ensancha el QRS, hallazgo que se acentúa con las frecuencias cardíacas más rápidas.[57] La prolongación de QT puede desencadenar una taquicardia ventricular polimorfa[57,58] y los antiarrítmicos que bloquean los canales rectificadores tardíos del potasio (I_{kr} y/o I_{ks}) determinan esta complicación hasta en un 5% de los pacientes.[57] La taquicardia ventricular polimorfa de carácter yatrógeno suele aparecer con frecuencias cardíacas lentas, con alteraciones electrolíticas (hipopotasemia o hipomagnesemia), en mujeres, en casos con un síndrome congénito de QT largo no reconocido hasta ese momento y en las pausas asociadas con la conversión de la FA al ritmo sinusal.[59] El uso concomitante de fármacos que interfieren en el metabolismo hepático de los antiarrítmicos también puede alargar el intervalo QT,[60] y el menor aclaramiento urinario de los fármacos, excretados por los riñones, podría causar toxicidad.[61] A veces, como sucede con el sotalol o la dofetilida, el riesgo de la taquicardia ventricular polimorfa es proporcional a las concentraciones sanguíneas y se relaciona con la excreción renal;[62] en el caso de la quinidina parece idiosincrásico y no guarda relación con la dosis. Uno de los metabolitos de la procainamida, la N-acetil procainamida, prolonga el intervalo QT, mientras que el compuesto precursor apenas modifica la repolarización. Los acetiladores lentos producen menos N-acetil procainamida y corren un riesgo más bajo de taquicardia ventricular polimorfa, mientras que los rápidos generan más N-acetil procainamida y son más propensos a esta complicación.[63]

La taquicardia ventricular puede darse entre pacientes tratados con antiarrítmicos; esta complicación está perfectamente descrita con la toma de medicación de tipo 1C (flecainida y propafenona) por pacientes que han sufrido un infarto de miocardio (IM) y presentan disfunción ventricular.[64] El aleteo auricular con una respuesta auricular lenta y una conducción 1:1 a través del nódulo AV, causante de un ensanchamiento del QRS con colapso hemodinámico, es otra posibilidad, sobre todo si se administran fármacos de clase 1C.[65] Esta última complicación se suele evitar agregando bloqueantes del nódulo AV.

Las bradiarritmias ocurren casi siempre por supresión del nódulo sinusal o enlentecimiento de la conducción a través del nódulo AV. Ambas complicaciones afectan más a los ancianos con enfermedad del nódulo sinusal.[66] La monitorización ambulatoria y la reducción adecuada de la dosis o la retirada de la medicación previenen las secuelas más graves.[67]

ELECCIÓN DEL ANTIARRÍTMICO

La toxicidad de los antiarrítmicos puede reducirse mediante una selección basada en la historia clínica. Dicho de forma breve, los factores de riesgo para las reacciones adversas son la cicatrización miocárdica (generalmente por un IM previo), la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) y posiblemente la hipertrofia de este ventrículo. La presencia de cualquiera de estos rasgos clínicos se examinará antes de elegir el antiarrítmico (fig. 20-1). La gama de antiarrítmicos para los pacientes sin cardiopatía estructural es más amplia, pero sigue siendo importante sopesar la comorbilidad extracardíaca.

INICIO Y VIGILANCIA DE LOS ANTIARRÍTMICOS

La toxicidad de los antiarrítmicos también se puede reducir eligiendo correctamente la posología y el método de monitorización durante la fase de saturación. Así, la bradicardia inesperada se evita, a menudo, reduciendo la dosis habitual de carga de la amiodarona o comenzando con una dosis baja de sotalol e incrementándola en función de la tolerancia. Esta estrategia reviste particular importancia en casos de probable disfunción del nódulo sinusal.

Existe cierta controversia en torno a la necesidad de ingresar al paciente para comenzar el tratamiento antiarrítmico de la FA; la preocupación mayor es la precipitación de una taquicardia ventricular polimorfa yatrógena. Este efecto proarrítmico ocurre con los fármacos que prolongan la polarización y casi nunca se da con la flecainida y con la propafenona. En la ficha técnica de la dofetilida se señala la necesidad de monitorización intrahospitalaria durante 72 h, con independencia de la presencia o ausencia de cardiopatía estructural.[68] La quinidina rara vez se utiliza hoy, por su importante propensión idiosincrásica hacia la taquicardia ventricular polimorfa,[69] pero es un antiarrítmico auricular eficaz. Los datos empíricos revelan que el riesgo de taquicardia auricular disminuye con la administración concomitante de verapamilo. En dos grandes estudios sobre la quinidina para combatir la FA paroxística o mantener el ritmo sinusal tras un episodio de FA persistente, se comprobó que la asociación de quinidina más verapamilo poseía la misma eficacia que el sotalol, si bien el riesgo de taquicardia ventricular polimorfa parece menor.[70,71] Como ya se ha indicado, la pausa asociada a la conversión de la FA al ritmo sinusal puede fomentar una taquicardia ventricular polimorfa. Por eso, ante un paciente con FA paroxística se aconseja empezar la medicación antiarrítmica, que pueda generar taquicardia ventricular polimorfa, mientras el paciente se encuentre en ritmo sinusal.

Contrariamente a los preparados que prolongan QT, no suele precisarse el ingreso hospitalario para comenzar el tratamiento con los miembros de la clase 1C, que solo deberían administrarse a pacientes con un corazón estructuralmente sano, o con la amiodarona, que puede aplicarse en cualquier tipo de cardiopatía. Hay mucha experiencia sobre el inicio del tratamiento con amiodarona en el entorno ambulatorio durante el episodio de FA (sin una toxicidad importante).[43,67,72] Es frecuente que el intervalo QT se prolongue con la amiodarona, pero no suele acompañarse de un riesgo alto de taquicardia ventricular polimorfa (<1%), salvo que el intervalo QT corregido se alargue de manera significativa (>500 ms).[73]

La dronedarona está aprobada para tratar la FA y también puede iniciarse en el medio ambulatorio. Su estructura química se parece a la de la amiodarona pero carece de yodo, de modo que no suele ocasionar disfunción tiroidea. No obstante, mantiene peor el ritmo sinusal que la amiodarona[74] y no debe administrarse a pacientes con una descompensación reciente de una insuficiencia cardíaca, porque aumenta el riesgo de muerte.[75] El estudio A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedarone 400 mg BID for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from Any Cause in Patients with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter (ATHENA) fue la primera investigación donde se probó, por vía prospectiva, que la amiodarona reduce el número de ingresos por motivos cardiovasculares de los pacientes con FA,[76] aunque este dato se ha demostrado en un análisis retrospectivo y probablemente refleje tan solo el mantenimiento

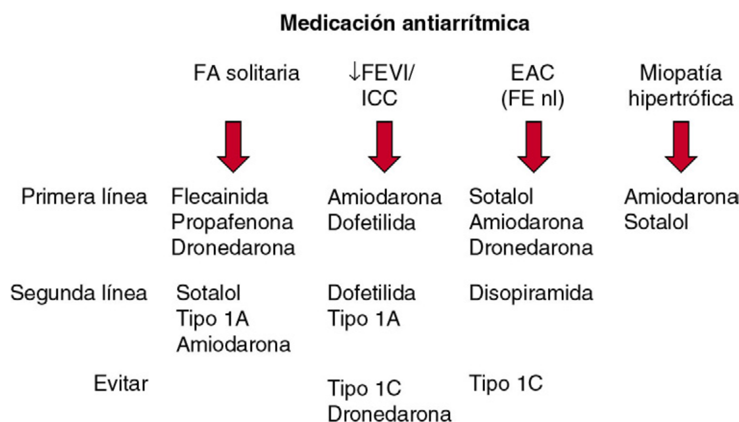


FIGURA 20-1 Algoritmo para la elección del antiarrítmico en función de las características clínicas del paciente. *EAC,* enfermedad arterial coronaria; *FA,* fibrilación auricular; *FE,* fracción de eyección; *FEVI,* fracción de eyección ventricular izquierda; *ICC,* insuficiencia cardíaca congestiva.

del ritmo sinusal.[77] De acuerdo con un análisis *a posteriori* del estudio ATHENA, los enfermos tratados con dronedarona experimentaron además una menor incidencia de accidente cerebrovascular.[78] El principal efecto secundario de la dronedarona es la diarrea y es posible que esta medicación conlleve cierto riesgo, no detectado previamente, de hepatotoxicidad. Los datos del estudio Permanent Afibrillation Outcome Study Using Dronedarone on Top of Standard Therapy (PALLAS), donde se administró dronedarona a pacientes con FA persistente, mostraron mayor toxicidad, por lo que este medicamento se suspendió. En concreto, entre los enfermos tratados con dronedarona aumentaron los accidentes cerebrovasculares, los ingresos por causa cardiovascular y la mortalidad cardiovascular. En este momento, solo se recomienda la dronedarona si la supervisión periódica (como mínimo, cada 3 meses) no detecta una recaída de la FA.

El problema de los fármacos de tipo 1C es la conversión de la FA en un aleteo auricular con conducción 1:1 hacia los ventrículos y la inestabilidad hemodinámica. Por eso, se aconseja vivamente asociar un bloqueante del nódulo AV a los preparados de tipo 1C.[79] Se extremará la prudencia ante los enfermos deportistas, ya que la aparición de aleteo auricular durante el ejercicio puede comportar una conducción 1:1, incluso en presencia de digoxina o de antagonistas del calcio. En teoría, las acciones simpaticolíticas del bloqueo β deberían resultar más eficaces en estos casos.

La amiodarona puede iniciarse en el entorno ambulatorio durante el episodio de FA, habida cuenta de la multitud de datos de seguridad en este ámbito. Si no existe ICC y el enfermo se encuentra en ritmo sinusal, se puede iniciar el tratamiento con otros antiarrítmicos, salvo la dofetilida, en régimen ambulatorio. Para aumentar la seguridad de este procedimiento se vigila al paciente con un aparato que registra los episodios de forma continuada. La transmisión de un trazado aislado de 30 s cada día permite supervisar las bradicardias, la prolongación de QT y las taquiarritmias. Este protocolo se mantiene durante 10 días y se ha mostrado sumamente útil.[67]

A pesar del comienzo seguro de la medicación antiarrítmica, siempre cabe la posibilidad de que aparezcan efectos proarrítmicos a largo plazo. Por eso, tanto los médicos como los pacientes deben conocer las circunstancias que convierten una medicación previamente bien tolerada en peligrosa. Algunos ejemplos son el comienzo del tratamiento diurético o con ciertos antibióticos, si el enfermo toma fármacos que prolongan el intervalo QT, o la aparición de disfunción renal entre los pacientes que reciben antiarrítmicos, excretados por los riñones, como el sotalol.

Tratamiento adyuvante para mantener el ritmo sinusal

Los avances en el conocimiento de la remodelación eléctrica y mecánica de la aurícula, que sucede durante la FA, han facilitado el estudio de fármacos de naturaleza primaria no antiarrítmica, como complemento para mantener el ritmo sinusal. Los antagonistas del calcio suprimen la remodelación eléctrica de la aurícula y en diversos estudios se ha examinado su eficacia en el período que rodea la cardioversión. El diltiacem y el verapamilo no parecen prevenir, por sí solos, las recidivas de la FA humana.[80] Sin embargo, si se administran varias semanas antes de la cardioversión y se mantienen unas semanas después de cardiovertir la FA con un antiarrítmico, puede observarse un efecto sinérgico favorable y discreto.[81] En los grandes estudios clínicos sobre losartán, frente a atenolol, para combatir la hipertensión, la FA se redujo en el grupo tratado con losartán;[82] algunos estudios más reducidos revelan un beneficio aparente de estos fármacos si se administran alrededor de la cardioversión,[83] aunque los resultados de los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) parecen más uniformes que los de los antagonistas del calcio.[84] Se cree que la inflamación contribuye a las recidivas de la FA, a pesar de que resultados contradictorios arrojados por los pequeños estudios con las estatinas, reducen la proteína C reactiva.[85,86] El estudio más amplio, efectuado hasta la fecha con valsartán, por el Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio-Atrial Fibrillation (GISSI-AF), no reveló ningún descenso en los episodios recidivantes de FA entre los enfermos tratados con el ARA valsartán, comparados con los del grupo placebo.[87] Así pues, si el efecto propuesto es específico de grupo más que del propio fármaco, no resulta verosímil que los ARA ayuden a prevenir la FA posterior a la cardioversión. En la actualidad, no existe ninguna recomendación concreta sobre el uso de los antagonistas del calcio o de los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA) como tratamiento complementario.

Métodos no farmacológicos para mantener el ritmo sinusal

El método invasivo para tratar la FA está evolucionando a gran velocidad. Como se ha señalado, algunos antiarrítmicos transforman la FA en aleteo auricular. Se ha aprovechado esta transformación, porque el aleteo auricular se puede curar aplicando una ablación lineal desde la válvula tricúspide hasta la vena cava inferior. Este *tratamiento híbrido,* definido como la conversión de la FA en aleteo auricular con un antiarrítmico, casi siempre flecainida o procainamida, seguida de la ablación del aleteo[88] resulta, en la mayoría de los casos, imprevisto y solo se puede aplicar a un reducido grupo de pacientes con FA que se transforma, casualmente, en aleteo.

La ablación percutánea de la aurícula izquierda se practica hoy extensamente con la idea de prevenir las recidivas de la FA. Hay múltiples variantes de la técnica, pero todas se basan en el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares para evitar que las extrasístoles auriculares entren en la aurícula izquierda y desencadenen una FA.[89-91] Algunos clínicos optan por crear lesiones lineales adicionales en la aurícula izquierda para impedir la perpetuación de la FA, en el caso de que se desencadenara a través de una fuente distinta a las venas pulmonares o por el aislamiento incompleto de la vena pulmonar. La técnica óptima de ablación y la selección adecuada de la población de pacientes continúan evolucionando. A pesar de su relativa rareza, los riesgos comprenden estenosis de las venas pulmonares, taponamiento cardíaco, accidente cerebrovascular y aparición de fístulas auriculoesofágicas.[92]

Esta técnica se asocia con una tasa de supresión de la FA del 60 al 70% durante un período de 12 a 24 meses.[93-96] Los demás enfermos experimentan taquicardia auricular izquierda, aleteo auricular o FA recidivante, arritmias que precisan a menudo tratamiento, incluso con una nueva ablación. La mayoría de los pacientes experimentan, como mínimo, una recidiva de la arritmia a los 5 años de la ablación y es frecuente que se repita la intervención.[97]

Los estudios de vigilancia de la arritmia tras el aislamiento de las venas pulmonares han revelado tasas importantes de FA asintomática,[98] por lo que generalmente se recomienda mantener la anticoagulación de los pacientes con factores clínicos de riesgo para accidente cerebrovascular, al margen del éxito percibido de la técnica.

El correlato quirúrgico del aislamiento percutáneo de la vena pulmonar es la técnica del laberinto. La técnica moderna del laberinto consiste en una serie de ablaciones de la superficie endocárdica, asociadas casi siempre con una derivación arterial coronaria o una operación valvular.[99] La orejuela izquierda suele coserse durante la intervención. Los datos de los pacientes con FA preoperatoria, sometidos a la técnica del laberinto más la cirugía de la válvula mitral, indican una tasa actuarial de ritmo sinusal del 78 al 81% al cabo de 5 años, frente a menos del 10% del grupo operado de la válvula mitral pero sin asociar la técnica del laberinto.[100] La eficacia de la intervención parece sustancialmente mayor en los casos de FA paroxística y la eficacia global varía de un centro a otro, pues depende de la experiencia del cirujano y de la selección de los pacientes. La obliteración de la orejuela izquierda, como parte de la técnica del laberinto, acarrea la posible ventaja añadida de un menor riesgo de accidente cerebrovascular. No obstante, se recomienda cautela antes de suspender la warfarina tras la intervención, pues no hay ningún dato que confirme que la técnica combinada del laberinto más la obliteración de la orejuela izquierda suprima completamente el riesgo de tromboembolias.

Existe una variante mínimamente invasiva del laberinto, basada en la creación de lesiones alrededor de las venas pulmonares mediante una incisión a través de toracoscopia o minitoracotomía. La orejuela izquierda también se puede obliterar desde la superficie endocárdica. Se está investigando esta intervención y se espera conocer los resultados de la eficacia a largo plazo.

La recidiva temprana de la FA tras la operación del laberinto roza el 30%, pero no predice necesariamente el fracaso a largo plazo. Para disminuir la FA postoperatoria a corto plazo después de la técnica del laberinto suele prescribirse amiodarona durante 1 a 3 meses. Si reaparece la FA tras retirar la amiodarona, se admite que la técnica no ha dado resultado.

Estimulación para mantener el ritmo sinusal

Las guías modernas favorecen el uso de la estimulación de doble cámara, y no de una sola, para disminuir la frecuencia de la FA en los

pacientes con esta arritmia.[101] Las medidas para reducir la frecuencia de la FA mediante técnicas de estimulación alternante han mostrado un beneficio marginal. Quizá la única excepción sea la estimulación postoperatoria para prevenir la FA asociada a la cirugía cardíaca.[102,103]

Profilaxis tromboembólica

El accidente cerebrovascular representa la complicación más devastadora de la FA y el porcentaje de accidente cerebrovascular imputables a esta arritmia aumenta conforme envejece la población.[104] Por eso, se cree que, entre los mayores de 80 años, más del 35% de los accidentes cerebrovasculares son consecuencia directa de la FA.[104] Estos tipos de accidentes cerebrovasculares suelen ser más graves que los motivados por otras causas, como estenosis carotídea, y comportan una tasa más alta de mortalidad.[105,106] En varios estudios de gran alcance, realizados a finales de la década de los ochenta y comienzos de los noventa, se observó un beneficio claro y muy significativo de la warfarina a la hora de prevenir los accidentes cerebrovasculares de pacientes con una FA de origen no reumático.[107-114] Se comprobó que la FA paroxística comportaba la misma incidencia anual de accidente cerebrovascular que la persistente y que la aparición de un accidente cerebrovascular constituye un riesgo continuo. En estos estudios se definieron también varios subgrupos de pacientes con FA, que mostraban un mayor riesgo de accidente cerebrovascular que aquellos con una arritmia solitaria, la denominada *FA solitaria*. El riesgo de accidente cerebrovascular se acrecienta entre los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular o de ataques isquémicos transitorios (AIT) a razón de un 11% al año; otros factores de riesgo son la ICC y la disfunción ventricular izquierda, la hipertensión (tanto actual como tratada), la edad avanzada y la diabetes.[115-118] El hallazgo de un contraste espontáneo y denso en la aurícula izquierda, una disminución de la velocidad por la orejuela izquierda con una placa aórtica compleja en la ecocardiografía transesofágica (ETE) se asoció con un riesgo excesivo de accidente cerebrovascular del 13% al año;[118-120] muchos de estos rasgos acompañaron a las manifestaciones clínicas descritas con anterioridad y el estudio transesofágico no es imprescindible para estratificar el riesgo. Con un sistema sencillo de puntuación, conocido como $CHADS_2$, se puede estimar el riesgo anual de accidente cerebrovascular (tabla 20-4).[117,121] Está indicada la anticoagulación con warfarina o un preparado equivalente, manteniendo un índice internacional normalizado (INR) de 2 a 3, si el paciente corre un riesgo moderado o alto de accidente cerebrovascular. La utilidad del ácido acetilsalicílico en la FA está menos clara. Las dosis bajas de ácido acetilsalicílico (81 mg) no surten efecto y las altas (325 mg al día) generan controversia.[122,123] Si no se considera idóneo el tratamiento warfarínico, pero el enfermo corre un alto riesgo de accidente cerebrovascular asociado a la FA, la adición de clopidogrel al ácido acetilsalicílico reduce moderadamente el riesgo de accidente cerebrovascular a costa de aumentar el de una hemorragia importante.[124]

El riesgo de sangrado mayor asociado a la warfarina es bajo, incluso entre los ancianos, si se mantiene el INR por debajo de 3.[125-127] El control riguroso del INR se facilita prestando atención a la medicación y a los alimentos que interaccionan con la warfarina (cuadro 20-1). El riesgo de sangrado entre los enfermos tratados con warfarina se puede estimar con uno de los diversos índices, en función de las características clínicas.[128,129] Por desgracia, muchos de los factores de riesgo para la hemorragia asociada a los anticoagulantes comportan también un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, por lo que persiste el dilema sobre la relación entre riesgo y beneficio. A pesar de las pruebas abrumadoras y convincentes de la eficacia de la warfarina para prevenir los accidentes cerebrovasculares en la FA, un número relevante de enfermos, en particular ancianos, no recibe una profilaxis tromboembólica apropiada con la warfarina.[130-132] Este hecho se debe más bien a un error de concepto sobre la relación entre riesgo y beneficio de la anticoagulación en la tercera edad, período en el que los accidentes cerebrovasculares tromboembólicos ocurren con frecuencia, suelen resultar devastadores y, a veces, causan la muerte.

El dabigatrán, un inhibidor directo de la trombina, está aprobado en EE. UU. para la profilaxis tromboembólica de los pacientes con FA. En un gran estudio aleatorizado, en el que se compararon dos dosis de dabigatrán (110 y 150 mg, dos veces al día) frente a la warfarina entre pacientes con FA no valvular se observó que el dabigatrán prevenía las complicaciones tromboembólicas con la misma eficacia.[133] La dosis más alta de dabigatrán resultó ligeramente más eficaz que la warfarina y conllevó un riesgo similar de complicaciones hemorrágicas; la dosis más baja de dabigatrán desplegó la misma eficacia que la warfarina y conllevó menos complicaciones hemorrágicas; las dos dosis de dabigatrán redujeron significativamente las hemorragias intracraneales, en comparación con la warfarina. Los datos de este estudio también prueban que el dabigatrán, administrado en apoyo de la cardioversión, previene los accidentes cerebrovasculares subsiguientes con la misma eficacia que la warfarina.[134] El rivaroxabán y el apixabán son dos nuevos inhibidores del factor Xa para administración oral que no se han mostrado inferiores, en los estudios clínicos, a la warfarina como medio preventivo de los accidentes cerebrovasculares en la FA.[135,136]

TABLA 20-4 Sistema de puntuación $CHADS_2$ para evaluar el riesgo anualizado de accidente cerebrovascular

ÍNDICE $CHADS_2$	RIESGO AJUSTADO PARA LA AUSENCIA DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (IC)*	CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO†
0	1,9 (1,2-3)	0,8 (0,4-1,7)
1	2,8 (2-3)	2,2 (1,6-3,1)
2	4 (3,1-5,1)	4,5 (3,5-5,9)
3	5,9 (4,6-7,3)	8,6 (6,8-11)
4	8,5 (6,3-11,1)	10,9 (7,8-15,2)
5	12,5 (8,2-17,5)	12,3 (6,6-22,9)
6	18,2 (10,5-27,4)	13,7 (2-97)

Riesgo de accidente cerebrovascular por 100 pacientes-año entre pacientes no tratados con warfarina. El índice se calculó asignando un punto, respectivamente, a la insuficiencia cardíaca **C**ongestiva, **H**ipertensión, ed**A**d ≥ 75 años y **D**iabetes y 2 puntos a los antecedentes de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio. Las dos columnas de datos provienen de diferentes cohortes y los intervalos de confianza amplios, de 6 puntos, representan un número relativamente pequeño de pacientes que disponen de índice en esta cohorte. Según un esquema simplificado, se clasifica a los pacientes como de *riesgo bajo* (índice 0), *riesgo moderado* (índice 1-2) y *riesgo alto* (índice 3-6) para el accidente cerebrovascular.

IC, intervalo de confianza.

*Datos tomados de Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-2870.

†Datos tomados de Gage BF, van Walraven C, Pearce L, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004;110:2287-2292.

Cuadro 20-1 Interacciones de la warfarina

Potencian la warfarina
- Paracetamol
- Amiodarona
- Ácido acetilsalicílico
- Antibióticos, sobre todo cefalosporinas, ciprofloxacino, eritromicina, metronidazol, trimetoprim-sulfametoxazol, macrólidos
- Cimetidina
- Etanol en exceso
- Fluconazol
- Antiinflamatorios no esteroideos
- Sulfonamidas
- Gingko biloba
- Ginseng
- Insuficiencia cardíaca congestiva

Inhiben la warfarina
- Azatioprina
- Carbamacepina
- Haloperidol
- Anticonceptivos orales
- Fenobarbital
- Rifampina
- Alimentos que contienen vitamina K: verduras, brécol, aguacate
- Coenzima Q10
- Hierba de San Juan
- Hipotiroidismo
- Síndrome nefrótico
- Edema
- Resistencia hereditaria a la warfarina

Anticoagulación pericardioversión

El período pericardioversión representa una situación especial de cara al riesgo tromboembólico. Cuando se restablece el ritmo sinusal, la función mecánica auricular puede disminuir y las velocidades de vaciado de la orejuela izquierda resultan, en ocasiones, incluso más bajas de lo que lo eran durante la FA.[137] Se ha observado que ciertos antiarrítmicos con propiedades inótropas negativas, entre otras la propafenona y el sotalol, empeoran la función auricular después de la cardioversión y entrañan el peligro de la tromboembolia.[138] La función auricular habitualmente se recupera entre 7 y 14 días después de que se restablece el ritmo sinusal, y este es un período de alto riesgo tromboembólico. Por eso, es obligado anticoagular en esta fase, aun cuando la ecografía transesofágica no revele ningún trombo justo antes de la cardioversión, incluso si el paciente no parece precisar warfarina a largo plazo para la FA (es decir, se trata de una FA solitaria; fig. 20-2).[139,140] Los datos actuales no revelan ningún beneficio clínico de la cardioversión temprana, guiada mediante ecografía transesofágica y seguida de la warfarina, frente a una estrategia basada en la aplicación de warfarina desde 3 a 4 semanas antes de la cardioversión hasta después de la intervención, si bien podría producirse un ligero ahorro moderado de costes.[141-143]

Fibrilación auricular tras la cirugía cardíaca

La FA después de la cirugía cardíaca representa una situación especial; se da del 30 al 60% de los casos y es más probable con la cirugía valvular que con la cirugía de derivación aislada. Como ocurre con otros tipos de FA, la edad avanzada es uno de los mayores factores de riesgo. La FA suele aparecer en las primeras 72 h del postoperatorio y puede ser asintomática o acompañarse de una respuesta rápida y síntomas importantes. La diferencia de casi todos los demás tipos de FA, la postoperatoria tiende a remitir espontáneamente y casi nunca recidiva más allá de la 4.ª semana.

El tratamiento de la FA postoperatoria abarca cuatro pasos: el primero es la profilaxis farmacológica perioperatoria; si fracasa, se pasa a la anticoagulación, cardioversión eléctrica o farmacológica, y/o control de la frecuencia ventricular. Además, se han investigado diversas medidas intraoperatorias para prevenir las arritmias postoperatorias.

El método preferido consiste en la profilaxis de la FA postoperatoria, cuando resulta posible; se ha observado de manera sistemática que los β-bloqueantes disminuyen la FA postoperatoria y se deben administrar en el preoperatorio y mantener en el postoperatorio.[144] La amiodarona, asociada en principio con β-bloqueantes, ofrece aparentemente mejores resultados que los β-bloqueantes solos, pero la semivida de la primera es tan larga que es preferible iniciar el tratamiento varios días antes de la cirugía cardíaca.[145,146] Muchos enfermos precisan una cirugía cardíaca urgente, así que la profilaxis óptima con amiodarona queda restringida a los casos de cirugía programada. Este medicamento también ejerce efectos secundarios importantes, como bradicardia postoperatoria y, en ocasiones, lesión pulmonar postoperatoria. Ni la digoxina ni los antagonistas del calcio previenen la FA postoperatoria, de modo que no están indicados.[144] Curiosamente, a pesar de su valor incierto para la profilaxis después de la cardioversión, el tratamiento estatínico, iniciado en el preoperatorio, reduce, al parecer, el riesgo de FA postoperatoria.[147,148]

Si un paciente experimenta FA postoperatoria se sopesarán cuidadosamente los riesgos de la anticoagulación por la cirugía reciente frente a las posibles ventajas de la profilaxis tromboembólica. En ningún estudio prospectivo se ha examinado la anticoagulación postoperatoria como parte del tratamiento de la FA postoperatoria. Las guías consensuadas revelan que la heparina ha de limitarse a casos de FA postoperatoria, en los que se sospeche un riesgo más elevado de tromboembolia, en particular si existen antecedentes de accidente cerebrovascular o de AIT. A los pacientes, cuya arritmia haya persistido durante 48 h, como mínimo, se les recomienda anticoagulación warfarínica, sin solapamiento con la heparina, con la idea de mantener el anticoagulante hasta 4 semanas después del restablecimiento del ritmo sinusal.[149] Por supuesto, el ajuste de la anticoagulación en esta población de pacientes exige la máxima cautela, pues un porcentaje notable de enfermos corre un riesgo de hemorragia superior a la media y no parece aconsejable la anticoagulación en estos casos.

Algunos pacientes presentan inestabilidad hemodinámica tras la cirugía cardíaca, por lo que es imprescindible controlar la respuesta ventricular en la FA. Por otro lado, muchos enfermos tienen una respuesta ventricular relativamente bien controlada de antemano, al recibir β-bloqueantes; la posibilidad de isquemia es bastante baja, puesto que aquellos con una enfermedad arterial coronaria se habrán sometido a revascularización.

Se ha comprobado que los β-bloqueantes y los antagonistas del calcio, como diltiacem y verapamilo, controlan con eficacia la respuesta ventricular de los pacientes operados cuando se administran por vía i.v.[150] En general, la digoxina no surte tanto efecto como los antagonistas del calcio o los β-bloqueantes, pues actúa mal en un entorno de hiperactividad simpática. De todas maneras, la digoxina representa un complemento valioso para controlar la frecuencia y debe, sin duda, plantearse en casos de FA y disfunción ventricular sistólica.

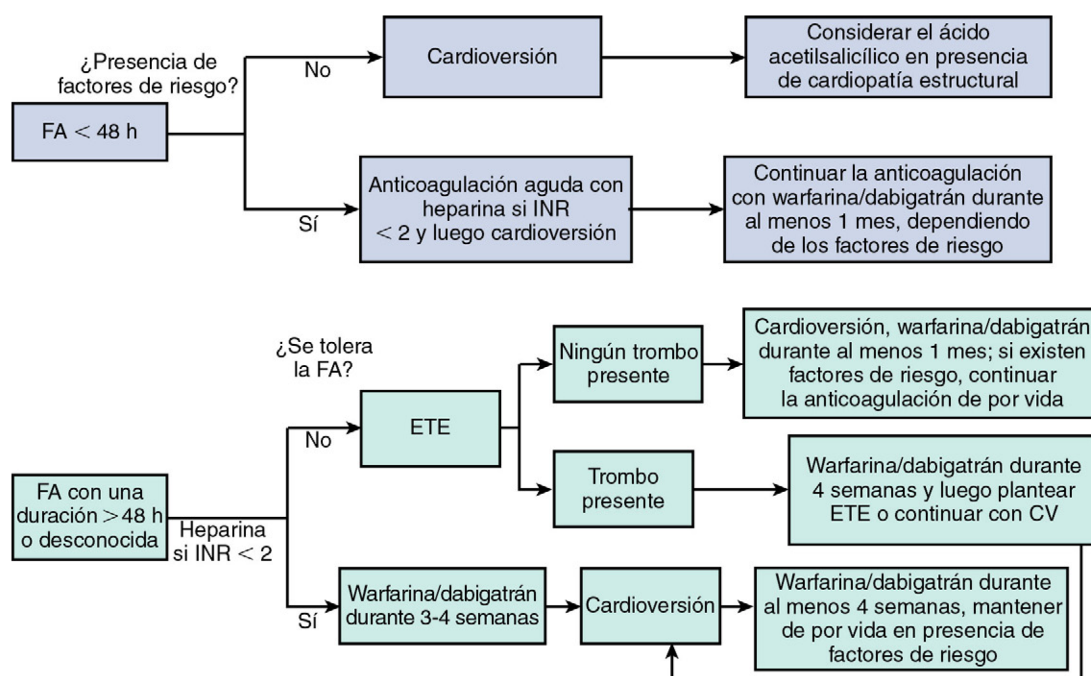


FIGURA 20-2 Algoritmo para la anticoagulación pericardioversión. *CV,* cardioversión; *ETE,* ecocardiografía transesofágica; *FA,* fibrilación auricular; *INR,* índice internacional normalizado.

En ningún estudio sobre pacientes con arritmia postoperatoria se ha comparado la estrategia de restablecimiento del ritmo sinusal sumada a la anticoagulación frente al control de la frecuencia para facilitar la resolución espontánea de la FA. Si el enfermo se deteriora cuando empieza la FA y el control de la frecuencia no produce ninguna mejoría, se debe ensayar la cardioversión eléctrica. No obstante, la naturaleza recidivante de la FA postoperatoria exige, a menudo, la administración de un antiarrítmico para mantener el ritmo sinusal y prevenir las recidivas. Algunas consideraciones especiales sobre el uso de antiarrítmicos en el postoperatorio son los desplazamientos electrolíticos rápidos, que acarrean más riesgo de taquicardia ventricular polimorfa y el descenso de la función ventricular que puede acentuar otros efectos proarrítmicos. Si existe disfunción ventricular izquierda, la amiodarona es el fármaco preferido cuando se precisa la conversión y el mantenimiento del ritmo sinusal. Se puede administrar ibutilida a los pacientes con una función ventricular normal para restablecer el ritmo sinusal, pero no para mantenerlo. El sotalol es otra opción razonable, dadas sus propiedades β-bloqueantes, pero puede aparecer una bradicardia excesiva con el sotalol en el postoperatorio.

Conclusiones

El tratamiento de la FA ha experimentado enormes cambios en el último decenio y, sin duda, continuará perfeccionándose. Se han producido avances en el campo de la anticoagulación, con la aprobación del inhibidor directo de la trombina dabigatrán, que no precisa una monitorización constante,[133] y el desarrollo de inhibidores del factor Xa para administración oral.[151] Las técnicas de ablación están mejorando sin parar y se están desarrollando nuevos antiarrítmicos. Es posible que se aplique tratamiento adyuvante de la FA como profilaxis a las poblaciones de alto riesgo. El objetivo de todas estas medidas debiera ser revertir la incidencia y prevalencia crecientes de esta arritmia común y facilitar el tratamiento eficaz de los pacientes que siguen manifestándola.[152-154]

BIBLIOGRAFÍA

1. Falk RH. Etiology and complications of atrial fibrillation: insights from pathology studies. *Am J Cardiol* 1998;82:10N-17N.
2. Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:18N-28N.
3. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;347:1834-1840.
4. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-1696.
5. Hohnloser SH, Kuck KH. Randomized trial of rhythm or rate control in atrial fibrillation: the Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation Trial (PIAF). *Eur Heart J* 2001;22:801-802.
6. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Artial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833.
7. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004;109:1509-1513.
8. Rienstra M, Van Gelder IC, Hagens VE, et al. Mending the rhythm does not improve prognosis in patients with persistent atrial fibrillation: a subanalysis of the RACE study. *Eur Heart J* 2004;27:357-364.
9. Chung MK, Shemanski L, Sherman DG, et al. Functional status in rate- versus rhythm-control strategies for atrial fibrillation: results of the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) functional status substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1891-1899.
10. Zimetbaum P. Is rate control or rhythm control preferable in patients with atrial fibrillation? An argument for maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:3150-3156, discussion 3156-3157.
11. Falk RH. Is rate control or rhythm control preferable in patients with atrial fibrillation? Rate control is preferable to rhythm control in the majority of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:3141-3150, discussion 3157.
12. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-2677.
13. Singh SN, Tang XC, Singh BN, et al. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:721-730.
14. Falk RH. Atrial fibrillation or sinus rhythm? Controversy and contradiction in quality of life outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:731-733.
15. Rawles JM, Metcalfe MJ, Jennings K. Time of occurrence, duration, and ventricular rate of paroxysmal atrial fibrillation: the effect of digoxin. *Br Heart J* 1990;63:225-227.
16. Gosselink ATM, Blanksma PK, Crijns H, et al. Left ventricular beat-to-beat performance in atrial fibrillation: contribution of Frank-Starling mechanism after short rather than long RR intervals. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1516-1521.
17. Hardman SMC, Noble MIM, Biggs T, Seed WA. Evidence for an influence of mechanical restitution on beat-to-beat variations in haemodynamics during chronic atrial fibrillation in patients. *Cardiovasc Res* 1998;38:82-90.
18. van den Berg MP, Hassink RJ, Tuinenburg AE, et al. Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation and its predictors: importance of the autonomic nervous system. *Eur Heart J* 2001;22:247-253.
19. Rawles JM. What is meant by a "controlled" ventricular rate in atrial fibrillation? *Br Heart J* 1990;63:157-161.
20. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1201-1208.
21. Farshi R, Kistner D, Sarma JSM, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:304-310.
22. Atwood JE, Sullivan M, Forbes S, et al. Effect of beta-adrenergic blockade on exercise performance in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:314-320.
23. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-1373.
24. Klein HO, Lang R, Weiss E, et al. The influence of verapamil on serum digoxin concentration. *Circulation* 1982;65:998-1003.
25. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000;101:1138-1144.
26. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107:2932-2937.
27. Szili-Torok T, Kimman GP, Theuns D, et al. Deterioration of left ventricular function following atrio-ventricular node ablation and right ventricular apical pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Europace* 2002;4:61-65.
28. Poci D, Backman L, Karlsson T, Edvardsson N. New or aggravated heart failure during long-term right ventricular pacing after AV junctional catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:209-216.
29. Orlov MV, Gardin JM, Slawsky M, et al. Biventricular pacing improves cardiac function and prevents further left atrial remodeling in patients with symptomatic atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *Am Heart J* 2010;159:264-270.
30. Patel D, Natale A, Di Biase L, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: a promising therapy for congestive heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:779-787.
31. Azpitarte J, Alvarez M, Baun O, et al. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, double-blind, controlled study. *Eur Heart J* 1997;18:1649-1654.
32. Tieleman RG, Van Gelder IC, Bosker HA, et al. Does flecainide regain its antiarrhythmic activity after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation? *Heart Rhythm* 2005;2:223-230.
33. Volgman AS, Carberry PA, Stambler B, et al. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1414-1419.
34. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, et al. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Circulation* 1996;94:1613-1621.
35. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Papathanasiou A, et al. Propafenone added to ibutilide increases conversion rates of persistent atrial fibrillation. *Heart* 2006;92:631-634.
36. Halinen MO, Huttunen M, Paakkinen S, Tarssanen L. Comparison of sotalol with digoxin-quinidine for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm (the Sotalol-Digoxin-Quinidine Trial). *Am J Cardiol* 1995;76:495-498.
37. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion: a meta-analysis of randomized control trials [published erratum 1991;83(2):714]. *Circulation* 1990;82:1106-1116.
38. Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:621-625.
39. Crijns HJ, van Wijk LM, van Gilst WH, et al. Acute conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: clinical efficacy of flecainide acetate—comparison of two regimens. *Eur Heart J* 1988;9:634-638.
40. Khan IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003;87:121-128.
41. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med* 2004;351:2384-2391.
42. Peuhkurinen K, Niemela M, Ylitalo A, et al. Effectiveness of amiodarone as a single oral dose for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;85:462-465.
43. Tieleman RG, Gosselink ATM, Crijns H, et al. Efficacy, safety, and determinants of conversion of atrial fibrillation and flutter with oral amiodarone. *Am J Cardiol* 1997;79:53-57.
44. Scholten M, Szili-Torok T, Klootwijk P, Jordaens L. Comparison of monophasic and biphasic shocks for transthoracic cardioversion of atrial fibrillation. *Heart* 2003;89:1032-1034.
45. Mittal S, Ayati S, Stein KM, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 2000;101:1282-1287.
46. Mathew TP, Moore A, McIntyre M, et al. Randomised comparison of electrode positions for cardioversion of atrial fibrillation. *Heart* 1999;81:576-579.
47. Chen CJ, Guo GB. External cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation: a reappraisal of the effects of electrode pad position and transthoracic impedance on cardioversion success. *Jpn Heart J* 2003;44:921-932.
48. Siaplaouras S, Jung J, Buob A, Heisel A. Incidence and management of early recurrent atrial fibrillation (ERAF) after transthoracic electrical cardioversion. *Europace* 2004;6:15-20.
49. Schwartzman D, Musley SK, Swerdlow C, Hoyt RH, Warman EN. Early recurrence of atrial fibrillation after ambulatory shock conversion. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:93-99.
50. Sticherling C, Ozaydin M, Tada H, et al. Comparison of verapamil and ibutilide for the suppression of immediate recurrences of atrial fibrillation after transthoracic cardioversion. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002;7:155-160.
51. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999;340:1849-1854.
52. Cohen TJ, Ibrahim B, Denier D, Haji A, Quan WL. Active compression cardioversion for refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;80:354 ff.
53. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000;342:913-920.
54. Crijns HJ, Van Gelder IC, Van Gilst WH, et al. Serial antiarrhythmic drug treatment to maintain sinus rhythm after electrical cardioversion for chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1991;68:335-341.
55. Roden M. Antiarrhythmic drugs: from mechanisms to clinical practice. *Heart* 2000;84:339-346.
56. Roden DM. Pharmacogenetics and drug-induced arrhythmias. *Cardiovasc Res* 2001;50:224-231.

57. Nattel S. The molecular and ionic specificity of antiarrhythmic drug actions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:272-282.
58. Falk RH. Proarrhythmia in patients treated for atrial fibrillation or flutter. *Ann Intern Med* 1992;117:141-150.
59. Roden DM. Taking the "idio" out of "idiosyncratic": predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1029-1034.
60. Salata J, Jurkiewics N, Wallace A. Cardiac electrophysiologic actions of the histamine H1-receptor antagonists astemizole and terfenadine compared with chlorpheniramine and purilamine. *Circ Res* 1995;76:110-119.
61. Basta MN, Leitch JW, Fletcher PJ. Sotalol proarrhythmia: a report of five cases and an audit of the use of sotalol in a teaching hospital. *Aust N Z J Med* 1996;26:167-170.
62. Abel S, Nichols DJ, Brearley CJ, Eve MD. Effect of cimetidine and ranitidine on pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of dofetilide. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:64-71.
63. Stevenson WG, Weiss J. Torsades de pointes due to n-acetylprocainamide. *Pacing Clin Electrophysiol* 1985;8:528-531.
64. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406-412.
65. Crijns H, van Gelder IC, Lie KI. Supraventricular tachycardia mimicking ventricular tachycardia during flecainide treatment. *Am J Cardiol* 1988;62:1303-1306.
66. Maisel WH, Kuntz KM, Reimold SC, et al. Risk of initiating antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation in patients admitted to a university hospital. *Ann Intern Med* 1997;127:281-284.
67. Hauser TH, Pinto DS, Josephson ME, Zimetbaum P. Safety and feasibility of a clinical pathway for the outpatient initiation of antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 2003;91:1437-1441.
68. Falk RH, DeCara JM. Dofetilide: a new pure class III antiarrhythmic agent. *Am Heart J* 2000;140:697-706.
69. Roden DM, Woosley RL, Primm RK. Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: implications for patient care. *Am Heart J* 1986;111:1088-1093.
70. Patten M, Maas R, Bauer P, et al. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias—results of the SOPAT trial. *Eur Heart J* 2004:1395-1404.
71. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;25:1385-1394.
72. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Parthenakis FI, Chlouverakis GI, Vardas PE. Amiodarone versus propafenone for conversion of chronic atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:966-971.
73. Hohnloser SH, Klingenheben T, Singh BN. Amiodarone-associated proarrhythmic effects: a review with special reference to torsades de pointes tachycardia. *Ann Intern Med* 1994;121:529-535.
74. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, et al. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1089-1095.
75. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJV, Dronedarone Study Group. et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678-2687.
76. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-678.
77. Falk RH, Camm AJ. Rethinking the reasons to treat atrial fibrillation? The role of dronedarone in reducing cardiovascular hospitalizations. *Eur Heart J* 2009;30:2438-2440.
78. Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, et al. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation* 2009;120:1174-1180.
79. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1231-1266.
80. Van Noord T, Van Gelder IC, Tieleman RG, et al. VERDICT: the verapamil versus digoxin cardioversion trial—a randomized study on the role of calcium lowering for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:766-769.
81. De Simone A, De Pasquale M, De Matteis C, et al. Verapamil plus antiarrhythmic drugs reduce atrial fibrillation recurrences after an electrical cardioversion (VEPARAF Study). *Eur Heart J* 2003;24:1425-1429.
82. Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712-719.
83. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106:331-336.
84. Lindholm CJ, Fredholm O, Moller SJ, et al. Sinus rhythm maintenance following DC cardioversion of atrial fibrillation is not improved by temporary precardioversion treatment with oral verapamil. *Heart* 2004;90:534-538.
85. Ozaydin M, Varol E, Aslan SM, et al. Effect of atorvastatin on the recurrence rates of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2006;97:1490-1493.
86. Almroth H, Hoglund N, Boman K, et al. Atorvastatin and persistent atrial fibrillation following cardioversion: a randomized placebo-controlled multicentre study. *Eur Heart J* 2009;30:827-833.
87. Disertori M, Latini R, Barlera S, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:1606-1617.
88. Huang DT, Monahan KM, Zimetbaum P, et al. Hybrid pharmacologic and ablative therapy: a novel and effective approach for the management of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:462-469.
89. Jais P, Sanders P, Hsu LF, Hocini M, Haissaguerre M. Catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart* 2005;91:7-9.
90. Takahashi Y, Rotter M, Sanders P, et al. Left atrial linear ablation to modify the substrate of atrial fibrillation using a new nonfluoroscopic imaging system. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28(Suppl 1):S90-S93.
91. Shah DC, Haissaguerre M, Jais P. Current perspectives on curative catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart* 2002;87:6-8.
92. Pappone C, Oral H, Santinelli V, et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:2724-2726.
93. Hsieh MH, Tai CT, Lee SH, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation versus atrioventricular junction ablation plus pacing therapy for elderly patients with medically refractory paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:457-461.
94. Bourke JP, Dunuwille A, O'Donnell D, Jamieson S, Furniss SS. Pulmonary vein ablation for idiopathic atrial fibrillation: six month outcome of first procedure in 100 consecutive patients. *Heart* 2005;91:51-57.
95. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:2634-2640.
96. Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, et al. Clinical outcome of very late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:598-601.
97. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol* 2011;57:160-166.
98. Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, et al. Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:873-876.
99. Nitta T. Surgery for atrial fibrillation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2005;11:154-158.
100. Bando K, Kobayashi J, Kosakai Y, et al. Impact of Cox maze procedure on outcome in patients with atrial fibrillation and mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:575-583.
101. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:1854-1862.
102. Maisel WH, Epstein AE, American College of Chest Physicians. The role of cardiac pacing: American College of Chest Physicians Guidelines for the Prevention and Management of Postoperative Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *Chest* 2005;128(2 Suppl):36S-38S.
103. Archbold RA, Schilling RJ. Atrial pacing for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: a review of the literature. *Heart* 2004;90:129-133.
104. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Int Med* 1987;147:1561-1564.
105. Lin HJ, Wolf PA, Kellyhayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation: the Framingham Study. *Stroke* 1996;27:1760-1764.
106. Lamassa M, Di Carlo AA, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke* 2001;32:392-398.
107. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;323:1505-1511.
108. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: final results. *Circulation* 1991;84:527-539.
109. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;327:1406-1412.
110. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-1262.
111. McBride R, Chesebro JH, Wiebers DO, et al. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687-691.
112. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349-355.
113. Blackshear JL, Baker VS, Rubino F, et al. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;348:633-638.
114. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Int Med* 1998;158:1513-1521.
115. Albers GW. Atrial fibrillation and stroke: three new studies, three remaining questions. *Arch Int Med* 1994;154:1443-1448.
116. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Implications of stroke risk criteria on the anticoagulation decision in nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2000;102:11-13.
117. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-2870.
118. Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, et al. Lessons from the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation trials. *Ann Intern Med* 2003;138:831-838.
119. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1622-1626.
120. Labovitz AJ, Bransford TL. Evolving role of echocardiography in the management of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001;141:518-527.
121. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004;110:2287-2292.
122. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2441-2448.
123. Cleland JG, Kaye GC. Long term anticoagulation or antiplatelet treatment: only warfarin has been shown to reduce stroke risk in patients with atrial fibrillation. *Br Med J* 2001;323:233, discussion 235-236.
124. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-2078.
125. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an Inception-Cohort, Prospective Collaborative Study (Iscoat). *Lancet* 1996;348:423-428.
126. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 Study. *Arch Int Med* 1999;159:1322-1328.
127. Torn M, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Lowering the intensity of oral anticoagulant therapy: effects on the risk of hemorrhage and thromboembolism. *Arch Int Med* 2004;164:668-673.
128. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:173-180.

129. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713-719.
130. Johnston JA, Cluxton RJ Jr, Heaton PC, et al. Predictors of warfarin use among Ohio medicaid patients with new-onset nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Int Med* 2003;163:1705-1710.
131. Guo GBF, Chang HW, Chen MC, Yang CH. Underutilization of anticoagulation therapy in chronic atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 2001;42:55-65.
132. Cohen N, Almoznino-Sarafian D, Alon I, et al. Warfarin for stroke prevention still underused in atrial fibrillation: patterns of omission. *Stroke* 2000;31:1217-1222.
133. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
134. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131-136.
135. Patel M, Mahaffey K, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
136. Granger CC, Alexander J, McMurray J, ARISTOTLE Committee and Investigators. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
137. Khan IA. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms. *Am Heart J* 2003;145:787-794.
138. Pollak A, Falk RH. Aggravation of postcardioversion atrial dysfunction by sotalol. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:665-671.
139. Klein AL, Murray RD, Grimm RA. Role of transesophageal echocardiography-guided cardioversion of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:691-704.
140. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:429S-456S.
141. Jasper SE, Lieber EA, Murray RD, et al. Impact of cardioversion strategy on functional capacity in patients with atrial fibrillation: the Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography (ACUTE) study. *Am Heart J* 2005;149:309-315.
142. Klein AL, Murray RD, Becker ER, et al. Economic analysis of a transesophageal echocardiography-guided approach to cardioversion of patients with atrial fibrillation: the ACUTE economic data at eight weeks. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1217-1224.
143. Asher CR, Klein AL. The ACUTE trial: transesophageal echocardiography to guide electrical cardioversion in atrial fibrillation:—assessment of cardioversion using transesophageal echocardiography. *Cleve Clin J Med* 2002;69:713-718.
144. Bradley D, Creswell LL, Hogue CW Jr, et al. Pharmacologic prophylaxis: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 2005;128:39S-47S.
145. Aasbo JD, Lawrence AT, Krishnan K, Kim MH, Trohman RG. Amiodarone prophylaxis reduces major cardiovascular morbidity and length of stay after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2005;143:327-336.
146. Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med* 1997;337:1785-1791.
147. Song YB, On YK, Kim JH, et al. The effects of atorvastatin on the occurrence of postoperative atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting surgery. *Am Heart J*2008;156, , 373. e9-373.e16.
148. Patti G, Chello M, Candura D, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006;114:1455-1461.
149. Epstein AE, Alexander JC, Gutterman DD, Maisel W, Wharton JM, American College of Chest Physicians. Anticoagulation: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 2005;128(2 Suppl):24S-27S.
150. Martinez EA, Epstein AE, Bass EB. Pharmacologic control of ventricular rate: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 2005;128:56S-60S.
151. Schirmer SH, Baumhakel M, Neuberger HR, et al. Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current clinical evidence and future developments. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2067-2076.
152. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980-1998. *Am J Epidemiol* 2002;155:819-826.
153. De Caterina R, Connolly SJ, Pogue J, et al. Mortality predictors and effects of antithrombotic therapies in atrial fibrillation: insights from ACTIVE-W. *Eur Heart J* 2010;31:2133-2140.
154. Asbach S, Olschewski M, Faber TS, et al. Mortality in patients with atrial fibrillation has significantly decreased during the last three decades: 35 years of follow-up in 1627 pacemaker patients. *Europace* 2008;10:391-394.

CAPÍTULO 21

Tratamiento no farmacológico de las taquiarritmias

David J. Callans y Elad Anter

La ablación con catéter ha sustituido al tratamiento farmacológico de muchos síndromes arrítmicos. Los estudios multicéntricos de los tres últimos decenios han revelado una eficacia frustrante, molestias numerosas e incluso efectos secundarios potencialmente mortales de los antiarrítmicos, sobre todo para los enfermos con una cardiopatía estructural.[1-3] Los antiarrítmicos siguen formando parte de la estrategia para el control del ritmo en la fibrilación auricular (FA) y para reducir las descargas de los desfibriladores-cardioversores implantables (DCI) entre los usuarios de estos dispositivos. La ablación con catéter se ha erigido en el tratamiento preferido de la mayoría de los demás síndromes, si el enfermo manifiesta síntomas importantes (cuadro 21-1).

En este capítulo se ofrece una descripción de las técnicas existentes para cada tipo de arritmia, su eficacia contemporánea, los efectos secundarios de la intervención, así como algunas consideraciones futuras sobre el tratamiento no farmacológico. De un modo general, este tema podría abarcar una exposición de la ablación quirúrgica y del tratamiento de estimulación, pero la atención se ha puesto en la ablación con catéter. En el capítulo 22 se exponen los dispositivos eléctricos implantables para tratar la muerte cardíaca súbita (MCS).

Ablación con catéter de las taquiarritmias

Los resultados de la ablación con catéter son específicos de cada síndrome. Pese al carácter curativo de muchas arritmias paroxísticas supraventriculares, la ablación con catéter representa una medida fundamentalmente paliativa de la taquicardia ventricular (TV) en el seno de una cardiopatía estructural, y se está erigiendo, a gran velocidad, en el tratamiento favorito de la FA (tabla 21-1). El coste, la eficacia y la preferencia de los pacientes son consideraciones esenciales a la hora de preferir la ablación con catéter sobre el tratamiento farmacológico en síndromes específicos de arritmia.

Consideraciones prácticas

El principio general de la ablación, sea quirúrgica o con catéter, consiste en la destrucción selectiva de un «parámetro vulnerable» del circuito de taquicardia. Dependiendo de la arritmia, este parámetro se puede identificar por electrofisiología (p. ej., tracto de derivación) o por la vía anatómica (p. ej., vía lenta). El posicionamiento del catéter sobre este componente crítico se logra a través del registro eléctrico y de la información radioscópica, ecocardiográfica y/o de resonancia magnética (RM), asociada a menudo a datos de la cartografía electroanatómica tridimensional (3D). La ablación se practica liberando un tipo de energía a la punta del catéter, con lo que se produce una destrucción focal del miocardio. Para cada indicación se cuenta con fuentes energéticas diferentes –como criotermia, microondas, ecografías de alta frecuencia y láser–, pero la energía de radiofrecuencia es el pilar de la ablación actual con catéter debido a su excelente perfil de eficacia y seguridad. La energía de radiofrecuencia daña el tejido, generando un calor resistivo en el miocardio que entra directamente en contacto con la parte distal del electrodo (catéter).[4] Las temperaturas superiores a 50 °C producen una muerte irreversible del tejido.[5] Las lesiones por radiofrecuencia son homogéneas y precisas: centros necróticos de 5 a 6 mm de diámetro y 2 a 3 mm de profundidad, rodeados de una periferia hemorrágica (fig. 21-1).[6] Hay dos consideraciones biofísicas que limitan, en esencia, el tamaño de la lesión por radiofrecuencia: en primer lugar, la transmisión de calor experimenta una reducción exponencial cuádruple según la distancia respecto de la fuente energética y, en segundo lugar, las temperaturas en la interfaz catéter/miocardio que exceden de 100 °C determinan la formación de un coágulo y de una burbuja de gas que impide la liberación subsiguiente de la corriente. A pesar de que esta supone una limitación importante, el diseño de nuevos catéteres de ablación –como los dispositivos de ablación por radiofrecuencia (ARF) con irrigación de la punta, que facilitan la inducción de lesiones más extensas y profundas– ayuda en ciertas aplicaciones, sobre todo en la TV en el seno de un infarto de miocardio (IM) curado.

Ablación con catéter de síndromes arrítmicos específicos

El tratamiento mediante ablación con catéter resulta seguro, costeefectivo y prácticamente curativo de la mayoría de las arritmias paroxísticas supraventriculares. La tasa de respuesta de la FA a la ablación con catéter varía más y depende de su naturaleza paroxística o persistente (v. tabla 21-1).

Ablación con catéter de las taquiarritmias supraventriculares

TAQUIARRITMIAS MEDIADAS POR VÍAS ACCESORIAS

Las *vías accesorias* son haces musculares microscópicos que comunican la aurícula con el ventrículo y proporcionan una «derivación» respecto del sistema normal de conducción. En el síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) hay vías abiertas capacitadas para la conducción anterógrada. Las vías ocultas no se detectan con el electrocardiograma (ECG) de superficie, pero pueden continuar mediando la reentrada. La mayoría de las arritmias sintomáticas de los enfermos con vías accesorias de derivación se asocian a un complejo QRS estrecho, es decir, *taquicardia supraventricular ortodrómica,* con conducción anterógrada por el nódulo auriculoventricular (AV) y retrógrada por la vía de derivación. En menos ocasiones, la *taquicardia con movimiento circular* invierte el orden: la vía de derivación actúa como rama anterógrada del circuito de reentrada. El complejo QRS en esta taquicardia muestra una preexcitación completa, lo que determina un ensanchamiento de QRS o *taquicardia supraventricular antidrómica.* Aún más importante, la conducción anterógrada rápida por la vía accesoria puede, en caso de FA, generar fibrilación ventricular (FV) y parada cardíaca (riesgo anual estimado del 0,05 al 0,5%).[7]

La diana de la ablación en la reentrada mediada por la vía accesoria es la propia vía accesoria (fig. 21-2). El nódulo AV es otro lugar vulnerable

Cuadro 21-1 Indicaciones de la ablación con catéter

Tratamiento de primera línea de los pacientes sintomáticos
Vías accesorias
Reentrada en el nódulo AV
Aleteo auricular
TV idiopática

Probable alivio en casos sintomáticos a pesar de la medicación
Taquicardia auricular
Fibrilación auricular
TV de la cardiopatía estructural
Ablación anatómica de una TV mal tolerada
Ablación de la unión AV para el control de la frecuencia en la FA
Taquicardia sinusal inapropiada

AV, auriculoventricular; *FA,* fibrilación auricular; *TV,* taquicardia ventricular.

TABLA 21-1 Tasas de éxito de la ablación con catéter en los centros de referencia

TAQUIARRITMIA	ÉXITO (%)
TSV	
Mediada por una vía accesoria	>90
Reentrada en el nódulo auriculoventricular	>97
Taquicardia auricular	>80
Aleteo auricular	>90
Fibrilación auricular paroxística	>75
Ablación de la unión auriculoventricular	>97
TV	
TV idiopática	>85
TV de la cardiopatía estructural	>70

TSV, taquicardia supraventricular; *TV,* taquicardia ventricular.

pero su ablación podría obligar, en última instancia, al tratamiento con un marcapasos, si fracasa la conducción por la vía de derivación anterógrada, fenómeno que se da hasta en un 20% de los enfermos. Las vías accesorias pueden localizarse en cualquier sitio a lo largo de los anillos tricúspide y mitral, excepto entre los trígonos fibrosos izquierdo y derecho, en los que el miocardio auricular izquierdo no se yuxtapone directamente al miocardio ventricular izquierdo (VI), la zona de continuidad aortomitral. La distribución de las vías accesorias a lo largo del surco AV no es homogénea: del 46 al 60% de estas vías se sitúan dentro de la pared izquierda libre; el 25% se encuentra dentro del espacio posteroseptal; del 13 al 21% lo hacen en la pared derecha libre, y el 2% se localiza en el espacio superoparaseptal derecho (anteriormente llamado *anteroseptal*).[8] Las vías derechas se suprimen mediante acceso venoso, habitualmente en la inserción auricular de la vía. La ablación de las vías izquierdas tiene lugar por un acceso aórtico retrógrado o acceso transeptal a la aurícula izquierda.[9,10] Es posible la ablación satisfactoria de un pequeño porcentaje de vías accesorias septales posteriores, colocando el catéter dentro de la parte proximal del seno coronario, a menudo dentro de la vena cardíaca media o de una malformación venosa.[11]

La ablación representa un tratamiento sumamente eficaz y curativo (>90%) de la taquicardia mediada por la vía accesoria. La respuesta inmediata suele persistir y las recidivas tardías de conducción a través de la vía accesoria después de la ablación son raras (4%) y, de ordinario, se observan en el primer mes que sigue a la ablación. Según una encuesta contemporánea de 6.065 pacientes sometidos a ablación de una vía accesoria entre 1997 y 2002, el 98% obtuvo una respuesta a largo plazo y el 2,2% precisó una nueva intervención.[12] El 0,6% de los pacientes mostraron complicaciones graves –taponamiento cardíaco, bloqueo agudo y lesión de la arteria coronaria o accidente cerebrovascular– y hubo una muerte (0,02%). La relación tan favorable entre beneficio y riesgo justifica el uso de la ablación con catéter como tratamiento preferido



FIGURA 21-1 Aspecto histológico de la lesión de ablación por radiofrecuencia. Se ve la unión auriculoventricular (AV) (la pared de la aurícula se encuentra en el plano superior, se aprecia la arteria coronaria a través del surco AV) y una lesión de ablación *(flecha)* en el anillo. Se observa la naturaleza homogénea de la lesión. *(Tomado de Morady F. Radio-frequency ablation as treatment for cardiac arrhythmias.* N Engl J Med *1999; 340:535.)*

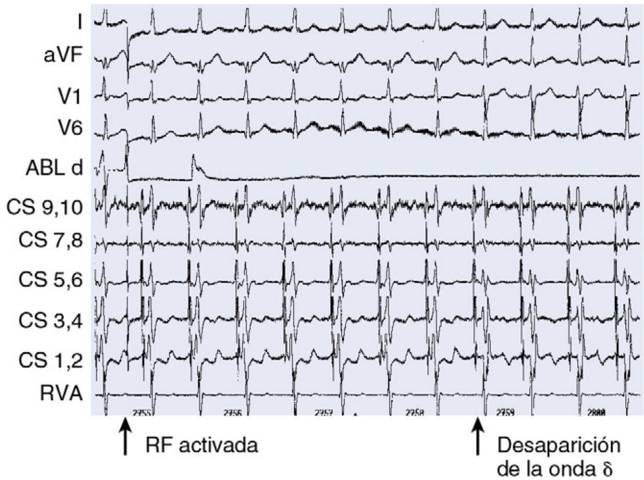


FIGURA 21-2 Electrocardiograma de superficie (derivaciones I, aVF, V1, V6) y electrogramas intracardíacos durante la ablación de la vía accesoria con conducción anterógrada. Se advierte la presencia de preexcitación y de un intervalo PR corto en las derivaciones de superficie en la cara izquierda del trazado (comienzo de la aplicación de radiofrecuencia *[RF]*). Después de siete complejos QRS, el intervalo PR aumenta y desaparece la preexcitación (onda δ). *ABL d,* catéter de ablación distal; *CS,* catéter en el seno coronario; *RVA,* catéter en la punta del ventrículo derecho.

ante cualquier taquicardia dependiente de la vía accesoria tributaria de tratamiento, sobre todo de los pacientes jóvenes que prefieren evitar la medicación prolongada.

El tratamiento de los enfermos asintomáticos con vías accesorias detectadas de forma casual genera controversia. Casi todos los pacientes con una preexcitación asintomática muestran un pronóstico favorable; rara vez, la primera manifestación de la enfermedad es una parada cardíaca. En estudios previos se ha señalado que cerca del 20% de los

enfermos asintomáticos mostrarán una frecuencia ventricular rápida, pero solo si se induce una FA durante el estudio electrofisiológico (EEF). De cualquier forma, durante el seguimiento clínico, pocos pacientes han mostrado arritmias sintomáticas y ninguno ha sufrido una parada cardíaca.[13] El EEF ayuda a estratificar el riesgo de los pacientes con preexcitación asintomática.[14] En una investigación se procedió al seguimiento de 212 pacientes con preexcitación asintomática, todos ellos sometidos a EEF basal. Tras un seguimiento medio de 38 meses, 33 pacientes manifestaron síntomas; 3 de ellos sufrieron una FA, y uno falleció. Los factores que mejor predijeron la evolución fueron la inducibilidad de la FA durante el estudio, y un período refractario anterógrado corto de la vía de derivación. A pesar de este estudio, el valor predictivo positivo de las pruebas electrofisiológicas invasivas se considera demasiado bajo para justificar su aplicación sistemática a los casos asintomáticos.[13] La decisión de estratificar el riesgo de los pacientes y proceder a la posible ablación de las vías de personas asintomáticas con actividades de alto riesgo –como conductores de autobuses escolares, pilotos o buzos– se debe siempre individualizar.[13]

REENTRADA EN EL NÓDULO AURICULOVENTRICULAR

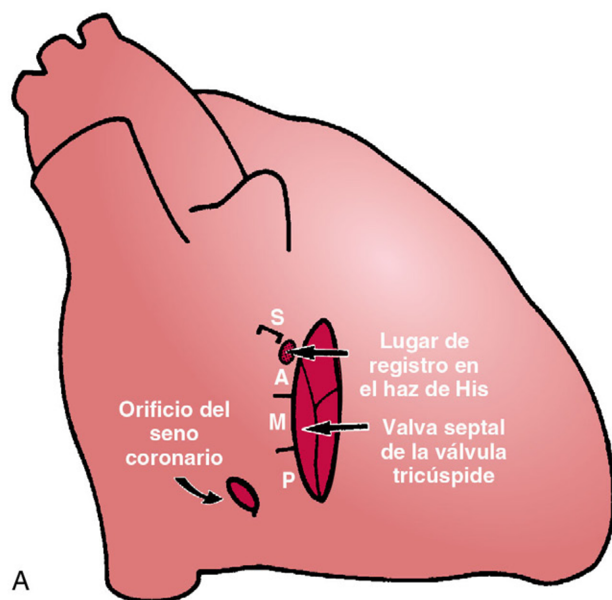
El mecanismo más frecuente de la taquicardia paroxística supraventricular (TPSV) es la reentrada en el nódulo AV (TRNAV). La vía lenta es el parámetro vulnerable de la TRNAV, por lo que se aplica energía de radiofrecuencia en los sitios posteroseptales de la aurícula derecha próximos al orificio del seno coronario (fig. 21-3). De acuerdo con una encuesta de una muestra combinada formada por 8.230 pacientes con TRNAV, sometidos a ablación entre 1997 y 2002, la TRNAV se logró eliminar a largo plazo en un 99%.[12] El 1,3% precisó una nueva ablación y el 0,4% de los pacientes presentaron un bloqueo AV de alto grado, que obligó a implantar un marcapasos. Estos resultados confirman la relación tan favorable entre riesgo y beneficio de la ablación mediante radiofrecuencia de la vía lenta.

El TRNAV no es una arritmia potencialmente mortal, pero muchos enfermos manifiestan síntomas molestos de taquicardia. La ablación con un catéter de radiofrecuencia de la TRNAV se ha convertido en el tratamiento preferido para la mayoría de los enfermos asintomáticos, debido a sus claras ventajas en comparación con el riesgo. Muchos pacientes optan por la ablación con catéter como primera medida para evitar la medicación antiarrítmica. En un análisis de costes se comprobó que la ablación con catéter mejoraba la supervivencia ajustada por calidad y generaba ahorros sobre el tratamiento farmacológico en los casos sintomáticos de TRNAV.[15]

TAQUICARDIA AURICULAR

Las taquicardias auriculares pueden ser focales o por *macrorreentrada* (también conocida como aleteo auricular). La *taquicardia auricular focal* se caracteriza por la propagación centrífuga de la activación, lejos del lugar de origen, y suele surgir en la aurícula derecha, a lo largo de la cresta terminal, cerca del anillo tricuspídeo, o cerca del orificio del seno coronario.[16,17] Alrededor del 5% de las taquicardias auriculares focales nacen en la aurícula izquierda, casi siempre a lo largo del anillo mitral.[18] La experiencia acumulada durante la ablación con catéter de la FA enseña que las taquicardias focales también pueden surgir en las venas pulmonares,[19] la vena cava superior,[20] la vena de Marshall[21] u otros sitios auriculares. Las dianas para la ablación de las taquicardias auriculares focales se reconocen por el sitio de activación más temprana o por la cartografía de activación o con estimulación. Como las taquicardias auriculares focales son bastante poco frecuentes, escasean los resultados de la ablación con catéter publicados en la literatura médica. En siete estudios sobre un total de 112 pacientes con taquicardia auricular focal, la tasa de éxito a corto plazo de la ablación con radiofrecuencia se aproximó al 90%, con un 7% de recidivas tardías y ninguna complicación mayor.[22-28] No obstante, estas tasas de respuesta podrían supervalorar la eficacia verdadera de la ablación con catéter en la taquicardia auricular focal, puesto que estos pacientes mostraron estudios diagnósticos sin ninguna complicación, así como una taquicardia auricular reproducible y susceptible de cartografía. De cualquier modo, en estas investigaciones no se empleó ningún sistema de cartografía tridimensional ni catéter de ablación con punta refrigerada, que se encuentran, sin embargo, muy difundidos en la actualidad. Gracias a estos avances en los instrumentos de cartografía y a la posibilidad de crear lesiones mayores con los catéteres de ablación, los fracasos clínicos suelen relacionarse con la aparición de nuevos focos, más que con la ablación imposible de una taquicardia concreta.

Ante la elevada probabilidad de una ablación satisfactoria y el reducido riesgo de complicaciones graves, conviene plantear la ablación con catéter de todo enfermo con una taquicardia auricular con repercusión clínica que requiera tratamiento. No obstante, el tratamiento farmacológico estaría más indicado si hubiera varios focos auriculares. En estos casos, pese a la cartografía y ablación de todos los focos de taquicardia auricular, pueden surgir nuevos focos en otros momentos. Entre los pacientes de mayor edad con taquicardia auricular multifocal sumamente sintomática y refractaria a la medicación, podría estar más indicada la ablación del nódulo AV y la colocación de un marcapasos.



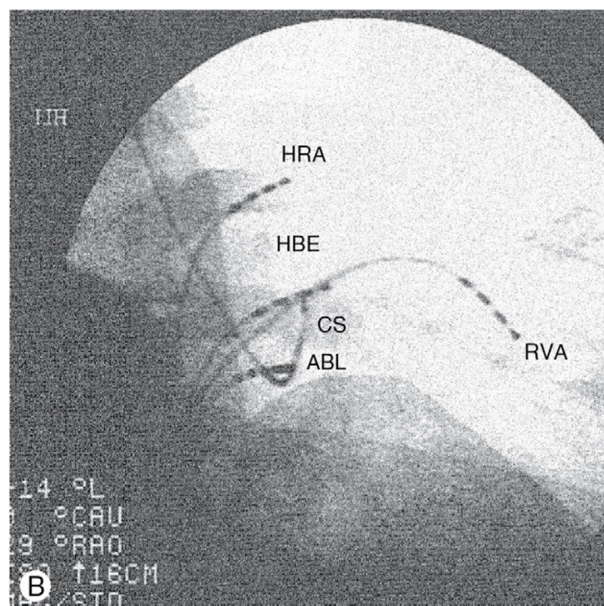


FIGURA 21-3 Anatomía de la ablación de la vía lenta. **A.** Esquema de la unión auriculoventricular en la aurícula derecha. En general, la ablación de la vía lenta ocurre justo delante del orificio del seno coronario, en el istmo septal posterior. *A,* istmo septal anterior; *M,* istmo septal central; *P,* istmo septal posterior; *S,* tabique. **B.** Imagen radioscópica oblicua anterior derecha de la localización del catéter de ablación. *ABL,* catéter de ablación; *CS,* catéter en el seno coronario; *HBE,* catéter en el haz de His; *HRA,* catéter en la parte alta de la aurícula derecha; *RVA,* catéter en el ventrículo derecho. *(Modificado de Jazayeri MR, Hempe SL, Sra JS, et al. Selective transcatheter ablation of the fast and slow pathways using radiofrequency energy in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia.* Circulation *1992;85:1318-1328.)*

La *taquicardia sinusal inapropiada* es una taquiarritmia no paroxística caracterizada por el incremento persistente de la frecuencia sinusal en reposo, que no guarda relación o resulta desproporcionado al grado de esfuerzo físico, de estrés emocional, patológico o farmacológico. Estos enfermos también muestran una respuesta exagerada de la frecuencia a los esfuerzos mínimos.[29] La modificación del nódulo sinusal pasa por actuar sobre el lugar de descarga más rápida, casi siempre la cara superior de la cresta terminal. La ablación con radiofrecuencia representa, en el mejor de los casos, una técnica de eficacia moderada frente a la taquicardia sinusal inapropiada, con tasas de respuesta a largo plazo que oscilan entre el 23 y el 83%.[30]

ALETEO AURICULAR

Aleteo auricular dependiente del istmo

El aleteo auricular más asiduo es el que depende del istmo: el circuito de reentrada se confina a la aurícula derecha, entre el anillo tricuspídeo y la vena cava inferior, y el frente de la onda progresa en sentido antihorario u horario a través del istmo cavotricuspídeo. El istmo constituye el parámetro vulnerable del circuito y la diana para la ablación.[31] Las estrategias de ablación han cambiado, a juzgar por el final de la intervención: de la interrupción del aleteo auricular se ha pasado a un bloqueo bidireccional duradero (fig. 21-4); la tecnología de 4 mm se ha cambiado por una ablación con radiofrecuencia más extensa o con irrigación de la punta. En un estudio aleatorizado, en el que se compararon catéteres con punta de 8 mm y con punta irrigada, 99 de 100 pacientes lograron un bloqueo completo del istmo y los dos catéteres mostraron la misma eficacia.[32] Las recidivas tempranas son raras, pero no están bien estudiadas en las series actuales, y casi no hay complicaciones. A la luz de la gran eficacia y seguridad de la ablación con radiofrecuencia frente al aleteo auricular dependiente del istmo, esta es una modalidad terapéutica apropiada para los enfermos sin respuesta a la medicación y para los que prefieren un tratamiento curativo sobre el tratamiento farmacológico. Un inconveniente notable de la ablación del aleteo auricular es la elevada incidencia de FA a medio plazo.

Otros aleteos auriculares

Los aleteos auriculares atípicos –es decir, aleteos auriculares que no dependen del istmo cavotricuspídeo– son bastante poco comunes y suelen relacionarse con una cicatrización auricular (es decir, tienen un carácter idiopático secundario a incisiones quirúrgicas o líneas de ablación incompleta); se observan cada vez más después de la ablación de la FA. Las localizaciones más habituales de las líneas de ablación auricular derecha, empleadas para tratar los aleteos incisionales, se encuentran entre una cicatriz de auriculotomía lateral y la vena cava inferior, la vena cava superior o el anillo tricuspídeo.[33,34] En los primeros estudios, en los que no se habían utilizado sistemas de cartografía 3D, se notificaron tasas de respuesta de entre el 80 y el 85%. En un estudio más reciente, con incorporación de la cartografía electroanatómica, se observó que las taquicardias auriculares derechas por macrorreentrada solían emplear conductos relativamente estrechos entre las cicatrices.[35] La cartografía pormenorizada del voltaje ha permitido identificar estos conductos y eliminar la taquicardia con unas cuantas descargas de radiofrecuencia.[35] Los aleteos auriculares izquierdos representan, a veces, una complicación proarrítmica de la cirugía cardíaca, por ejemplo la cirugía de la válvula mitral o la técnica del laberinto,[36] y, en ocasiones, la ablación con catéter sobre la aurícula izquierda se sigue, como complicación, de una FA.[37-39] Muchos de estos aleteos auriculares izquierdos utilizan el istmo comprendido entre el anillo mitral y la vena pulmonar inferior izquierda; por eso, esta suele ser la diana de la ablación. En una serie de 78 casos de ARF de arritmias auriculares izquierdas, que ocurrieron tras el aislamiento de la vena pulmonar (AVP), la ablación con catéter resultó satisfactoria en el 85% de las ocasiones. Tras un seguimiento medio de 1 año, el 77% de los enfermos se hallaban libres de arritmias auriculares y sin medicación antiarrítmica.[40] Las arritmias auriculares que ocurren tras la ARF de la FA suelen persistir, son difíciles de suprimir con la medicación que controla el ritmo y se asocian a frecuencias ventriculares rápidas. Por eso, la ablación con catéter ofrece las máximas probabilidades de curación de la arritmia o, al menos, de una evolución asintomática.

Fibrilación auricular

El estudio de Haissaguerre et al. de 1998 marcó un hito y se centró en la importancia de las venas pulmonares como generadoras de la FA.[19] Comenzó una era de rápidos avances en la búsqueda de la estrategia optimada de ablación. Las *estrategias basadas en la inducción* pasaron de la ablación de la fuente puntual de una vena concreta al aislamiento selectivo de la vena pulmonar arritmógena y al aislamiento antral (fig. 21-5),[41] más proximal, de las cuatro venas facilitado por los sistemas

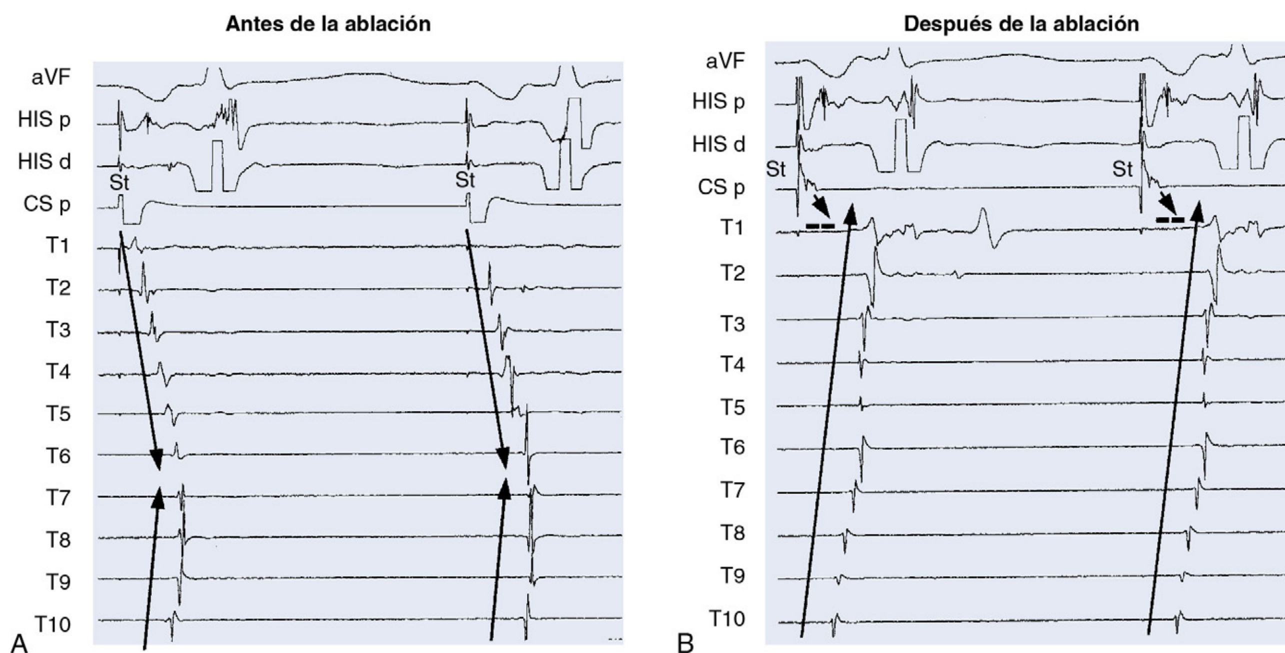


FIGURA 21-4 Secuencia de activación en torno al anillo tricuspídeo antes y después de la ablación del istmo cavo tricuspídeo por un aleteo auricular. Se coloca un catéter de cartografía circular en la cara auricular del anillo tricuspídeo. T10 es el electrodo proximal, que asienta en la parte superior del anillo; T1 es el electrodo distal, que asienta en la parte inferolateral del anillo. Durante la estimulación del seno coronario *(CS)* antes de la ablación, la activación se propaga en dos direcciones alrededor de la válvula tricúspide (se advierte la forma de activación «en árbol de Navidad» del catéter de cartografía alrededor del anillo tricuspídeo). Después de la ablación, la activación queda bloqueada en la línea de ablación, justo medial a T1, y se propaga en sentido antihorario alrededor del anillo (de T10 a T1). *CS p,* catéter proximal en el seno coronario; *HIS p* y *HIS d,* catéter proximal y distal en el haz de His.

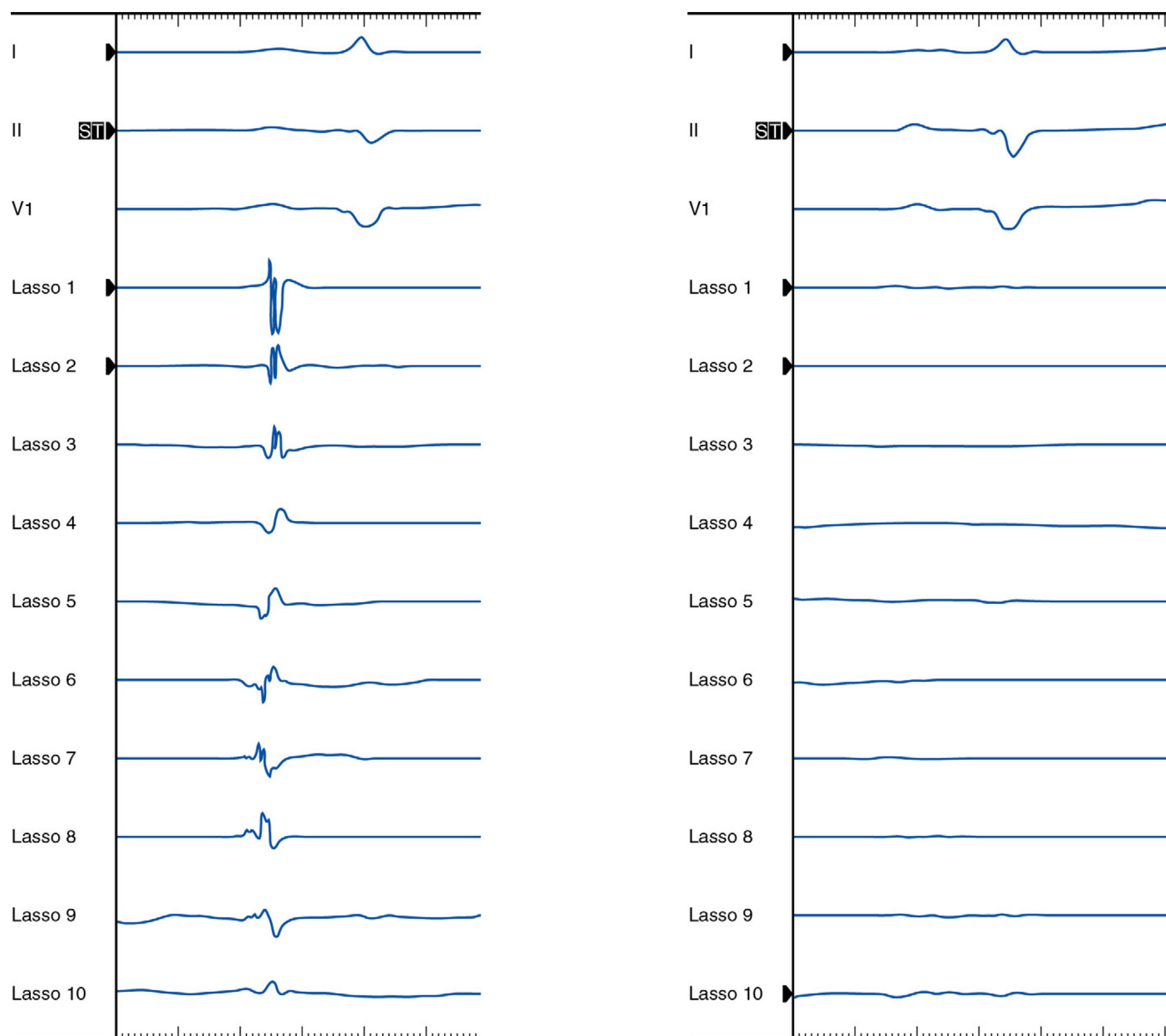


FIGURA 21-5 Final de la ablación segmentaria orificial. El catéter de ablación se coloca en el orificio de la vena pulmonar superior izquierda, y se registran varios electrogramas bipolares en el perímetro del orificio venoso, tal y como se observa antes *(izquierda)* y después *(derecha)* de la aplicación orificial de energía de radiofrecuencia.

de cartografía (fig. 21-6).[42,43] Esta técnica de ablación perimetral, más amplia, concebida en un principio para prevenir la estenosis de las venas pulmonares, ofrece algunas ventajas potenciales sobre el aislamiento segmentario orificial: 1) eliminación de los puntos de anclaje de las «ondas madre» o rotores cercanos al orificio de la vena pulmonar; 2) ablación de otros lugares potenciales de inducción, como la vena de Marshall o la pared posterior de la aurícula izquierda; 3) disminución del volumen auricular para reducir el espacio de las pequeñas ondas circulantes, y 4) desnervación auricular (es decir, desnervación vagal mediante líneas de ablación).

Las *estrategias basadas en el sustrato* tratan de prevenir una fibrilación sostenida de las aurículas. Estas estrategias se iniciaron como recapitulación del laberinto quirúrgico[43] y evolucionaron hacia la ablación adicional de los electrogramas auriculares fraccionados complejos (CAFE)[44] y al método de ablación escalonada para abortar la FA.[45] Las comparaciones entre estas dos estrategias generales han arrojado datos contradictorios y resultados variables, dependiendo de la intensidad de la monitorización ECG, la clasificación y la observación de FA frente a taquicardia/aleteo auricular en el momento de la recidiva, y el efecto de la nueva intervención y de la medicación antiarrítmica adyuvante. En los estudios más recientes, las tasas de respuesta de la FA paroxística en la ablación con catéter exceden del 70%.[44-60] A pesar de las múltiples técnicas diferentes utilizadas para alcanzar estos resultados, la mayoría de los investigadores reconoce la primacía del aislamiento de las venas pulmonares en la FA paroxística.

La FA persistente, sobre todo durante largo tiempo (>1 año desde el último episodio de ritmo sinusal), es más difícil de corregir; se sigue debatiendo la posibilidad de una ablación adyuvante basada en el sustrato. Según la revisión de Brooks et al.,[61] la ablación más extensa parece mejorar algo la eficacia de la intervención solitaria, pero los resultados siguen siendo bastante limitados y variables (del 21 al 74%). Los demás mecanismos quizá se relacionen con una remodelación estructural y electrofisiológica importante de la aurícula izquierda motivada por la arritmia duradera. El aislamiento simple de las venas pulmonares se asocia con una tasa de respuesta (una sola intervención, ningún medicamento) del 37 al 56% al cabo de 1 año.[43,62-64] La reintervención (media de 1,3 por paciente) eleva la tasa de éxito sin medicación hasta el 59%. Las medidas para mejorar los resultados en la FA persistente han obligado a investigar dianas alternativas y complementarias, como electrogramas fraccionados,[44,63] plexos ganglionares,[65] modificación extensa de la pared posterior e inferior,[66] o ablación hasta abortar la FA.[67] A medida que se conozcan más datos de la fibrilación persistente, es de esperar que la evolución de las técnicas de ablación más específicas mejore la eficacia y la seguridad de la ablación en esta población de pacientes.

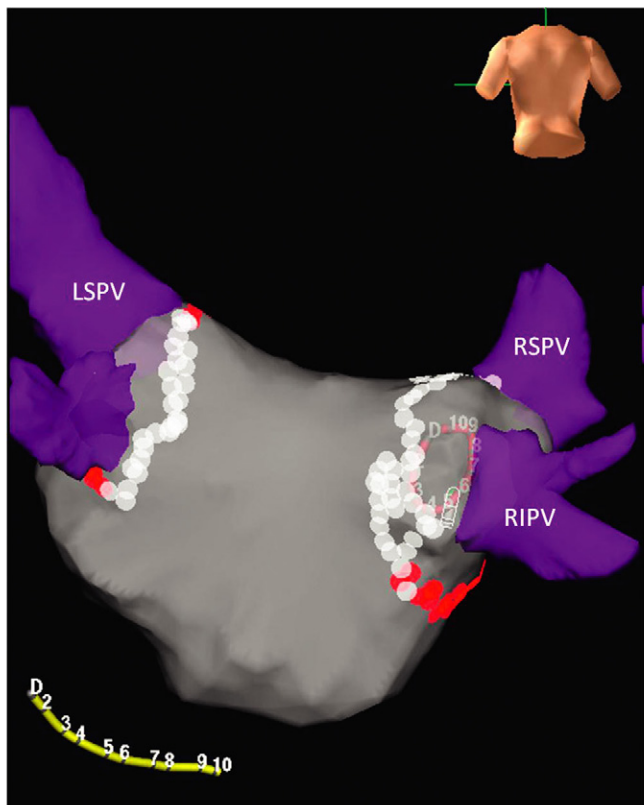


FIGURA 21-6 Reconstrucción superficial en tres dimensiones de la aurícula izquierda durante el aislamiento antral perimetral de las venas pulmonares derechas. Se muestran las lesiones contiguas de radiofrecuencia *(círculos)* de la aurícula izquierda, proximales a los orificios de las venas pulmonares, que crean una línea perimetral a su alrededor. *LSPV,* vena pulmonar superior izquierda; *RIPV,* vena pulmonar inferior derecha; *RSPV,* vena pulmonar superior derecha.

La evidencia actual respalda la superioridad de la ablación con catéter, frente a la farmacoterapia, para mantener el ritmo sinusal. En los estudios de comparación directa entre la ablación con catéter y la medicación antiarrítmica se ha confirmado que el ritmo sinusal se mantiene mejor tras la ablación con catéter.[52,68-74] Más aún, de acuerdo con un análisis de la intención de tratar, la ablación con catéter eliminó la arritmia auricular del 79% de los pacientes, mientras que la medicación antiarrítmica lo hizo solo en el 32%. Estos datos se debieron sobre todo al mayor número de casos de enfermedad paroxística; sin embargo, se han descrito también resultados favorables de la ablación entre pacientes con fibrilación persistente. Además de la superioridad sobre la medicación, a la hora de mantener el ritmo sinusal, la ablación con catéter proporcionó un mayor alivio sintomático y una mayor tolerancia al esfuerzo.[70]

Las complicaciones de la ablación con catéter suelen relacionarse directamente con la intervención. La tasa de mortalidad tras la ablación con catéter de la FA es de 1 por 1.000 intervenciones, según una encuesta internacional recién publicada.[75] Las complicaciones principales se dan en el 4,5% de las intervenciones y las más frecuentes consisten en taponamiento pericárdico, neumotórax, parálisis diafragmática, complicaciones vasculares (seudoaneurisma femoral, fístula arteriovenosa), fístula auriculoesofágica, estenosis de la vena pulmonar y accidente cerebrovascular embólicos pasajeros y permanentes (0,7 y 0,3%, respectivamente).

A medida que aumenta el éxito y el uso concomitante de la ablación con catéter en la FA, una de las cuestiones más relevantes consiste en saber si el mantenimiento prolongado del ritmo sinusal, tras una ablación satisfactoria, hace desaparecer el riesgo de accidente cerebrovascular y permite, por lo tanto, retirar el anticoagulante oral. Por desgracia, hay muy pocos estudios sobre los resultados a largo plazo.[57,76-80] En un estudio monocéntrico de Tzou et al.[78] sobre 239 pacientes con FA paroxística o persistente, sometidos a aislamiento perimetral de las venas pulmonares, que no manifestaban FA 1 año más tarde, la mayoría de los enfermos (84%) permanecía sin FA a los 5 años. Se produjeron recidivas de la FA en un 7% de los pacientes cada año, y los elementos que más predijeron la recidiva fueron la FA persistente y la edad avanzada. Más aún, entre los pacientes sometidos a nueva ablación, el mecanismo de recidiva tardía se asoció, en un número desproporcionado, a una nueva comunicación entre las venas pulmonares.[78]

El tratamiento anticoagulante de los enfermos sometidos a ablación de la FA se deja, casi siempre, en manos del médico. Sin embargo, han surgido algunas pautas de tipo práctico basadas en la presencia o ausencia aparentes de FA, la duración de los episodios recidivantes y la estratificación del riesgo de accidente cerebrovascular por $CHADS_2$ (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad > 75 años, diabetes mellitus y antecedentes de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio).[81] En un estudio multicéntrico de la experiencia más amplia que se conoce, Themistoclakis et al.[80] investigaron este asunto. En este estudio, se vigiló a 3.355 pacientes durante una media de 2,3 años. El tratamiento con warfarina de 2.692 pacientes (80%) se retiró entre 3 y 6 meses después de la ablación (347 pacientes mostraban un índice $CHADS_2 \geq 2$). Pese a que, como norma general, la decisión de suspender la warfarina se individualizó, estos enfermos no sufrieron recidivas de las arritmias auriculares. La incidencia anual de accidente cerebrovascular en el grupo que retiró la warfarina alcanzó un 0,03%. Esta cifra debe compararse con la incidencia anual de accidente cerebrovascular del 0,2% entre los que continuaron con la warfarina. Este estudio apunta a una incidencia bajísima de accidente cerebrovascular tras la ablación satisfactoria, mas conviene extremar la cautela antes de trasladar estos datos a los pacientes habituales de la consulta, que pueden sufrir síntomas únicamente limitados o en los que no se vigila rigurosamente la ausencia de arritmias auriculares tras la ablación. Las guías actuales aconsejan continuar el tratamiento anticoagulante, guiado por el índice $CHADS_2$, al menos hasta que estos datos se confirmen en grandes estudios prospectivos y aleatorizados.[82]

Los dispositivos para el cierre de la orejuela izquierda han surgido como una modalidad no farmacológica novedosa para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular entre los pacientes con FA. El primer dispositivo hallado en seres humanos fue el sistema de oclusión percutánea de la orejuela izquierda a través de catéter (PLAATO), una jaula esférica de nitinol, autoexpansible y revestida de una membrana, que se inserta por vía transeptal en la orejuela izquierda para ocluirla si el enfermo manifiesta alguna contraindicación al tratamiento crónico con warfarina.[83] No obstante, dada la tasa elevada de complicaciones, este dispositivo se retiró del mercado. El dispositivo Watchman también se compone de un bastidor de nitinol autoexpansible, con lengüetas de fijación y un tejido permeable de poliéster que cubre la superficie del dispositivo que mira hacia la aurícula izquierda (fig. 21-7). En el estudio Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT-AF), se comparó el dispositivo de Watchman con el tratamiento warfarínico convencional entre pacientes con FA y un índice $CHADS_2$ de uno o más.[84] Se anticoaguló a los pacientes con warfarina durante el período que siguió a la implantación y se pasó a ácido acetilsalicílico/clopidogrel durante 6 meses y luego a ácido acetilsalicílico solo, de manera indefinida, si en la ecocardiografía transesofágica (ETE), realizada 45 días después de la implantación, se confirmaba el cierre adecuado de la orejuela izquierda. El dispositivo no arrojó peores resultados que la warfarina, al examinar los resultados primarios de eficacia –accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte cardiovascular o diferente–, y comportó menos accidentes cerebrovasculares hemorrágicos. El 90% de los pacientes pudieron suspender la warfarina. Sin embargo, el 12,3% presentaron complicaciones graves de la intervención, casi siempre derrame pericárdico; entre las complicaciones también se encuentra el accidente cerebrovascular isquémico agudo como consecuencia de la tromboembolia gaseosa. Además, el 2,2% de las implantaciones obligaron a aplicar cirugía cardíaca por las complicaciones relacionadas con el dispositivo.

Aún más importante, todas las técnicas percutáneas realizadas hasta ahora exigen la punción transeptal; despliegan vainas largas y huecas en la aurícula izquierda (otra fuente de trombos), y depositan otros elementos estructurales en la aurícula izquierda que exigen una anticoagulación después de la intervención. Todos estos factores contribuyen a las complicaciones de la implantación. Además, dada la complejidad y la variabilidad en la anatomía de la orejuela izquierda, no todos los dispositivos actuales se pueden desplegar y a veces resulta difícil el posicionamiento óptimo del dispositivo para obtener el cierre completo. Es

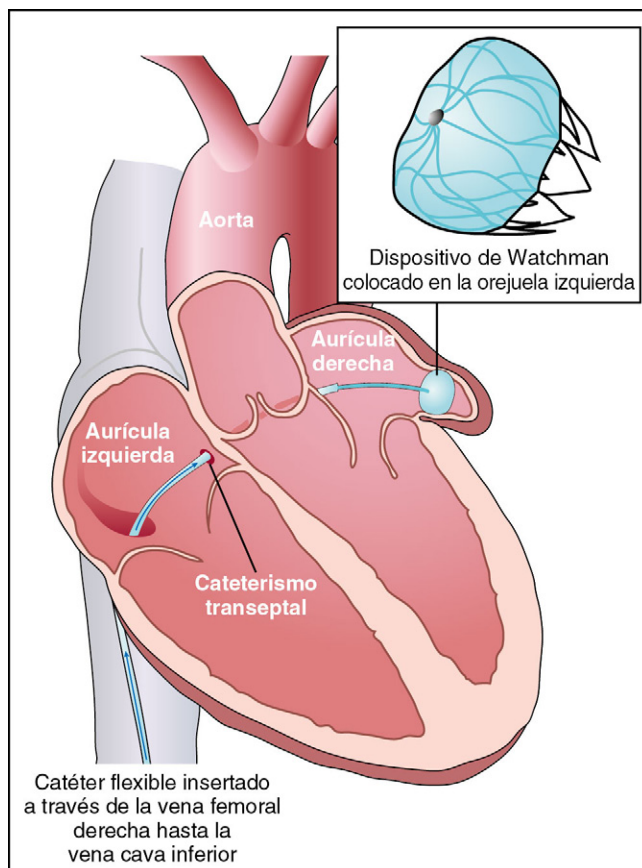


FIGURA 21-7 El dispositivo de Watchman es una estructura de nitinol autoexpansible que se aplica por vía percutánea a través de un acceso transeptal sobre la orejuela izquierda. Este dispositivo se coloca con ayuda de la angiografía y la ecocardiografía transesofágica.

más, aunque los dispositivos que ocluyen la orejuela izquierda podrían contribuir a la profilaxis tromboembólica en los casos con un alto riesgo de accidente cerebrovascular y contraindicación para la warfarina, no previenen las embolias que se originan fuera de la orejuela izquierda, y su eficacia a largo plazo se desconoce.

Las técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la FA se iniciaron a comienzos de la década de los ochenta. La mayoría de ellas revisten tan solo importancia histórica, porque no había forma de solucionar las principales secuelas desfavorables de la FA, como la vulnerabilidad a las tromboembolias sistémicas y las alteraciones hemodinámicas. James Cox diseñó el prototipo de ablación quirúrgica frente a la FA a finales de la década citada.[85-87] La técnica del laberinto de Cox era una operación consistente en practicar varias incisiones, tanto en la aurícula izquierda como en la derecha, para interrumpir los circuitos de macrorreentrada responsables de la FA. La técnica surtía, al parecer, mucho éxito a la hora de prevenir la FA recidivante, pero jamás se sometió a la monitorización ECG moderna durante el seguimiento; no parecía alterar la función de transporte auricular y reducía significativamente el riesgo de tromboembolias y accidente cerebrovascular.[88] Después de dos versiones para corregir las complicaciones tardías y las dificultades técnicas, surgió la técnica del laberinto III de Cox, que se convirtió en la referencia para la cirugía de la FA. Según un estudio a largo plazo de pacientes intervenidos con esta técnica, el 97% de ellos continuaban libres de FA sintomática después de un seguimiento prolongado.[89-92] Pese a estos resultados excelentes, la técnica del laberinto de Cox no gozó de mucha popularidad, debido a su complejidad y dificultad técnica. En la versión más reciente, la técnica del laberinto IV de Cox (fig. 21-8), las incisiones quirúrgicas son reemplazadas por lesiones bipolares de ablación con radiofrecuencia.[93] Esta nueva versión se basó en la creación de un conjunto limitado de lesiones con una modalidad menos invasiva, a través de una pequeña toracotomía con el corazón batiente y sin necesidad de circulación extracorpórea. Sin embargo, la imposibilidad de generar, de un modo fiable, lesiones auriculares transmurales permanentes supone un inconveniente serio de esta intervención. Aún más importante, las lesiones de ablación incompletas o completas creadas durante la ablación quirúrgica pueden generar efectos proarrítmicos, pues favorecen los circuitos de macrorreentrada.[94-96] En un estudio sobre

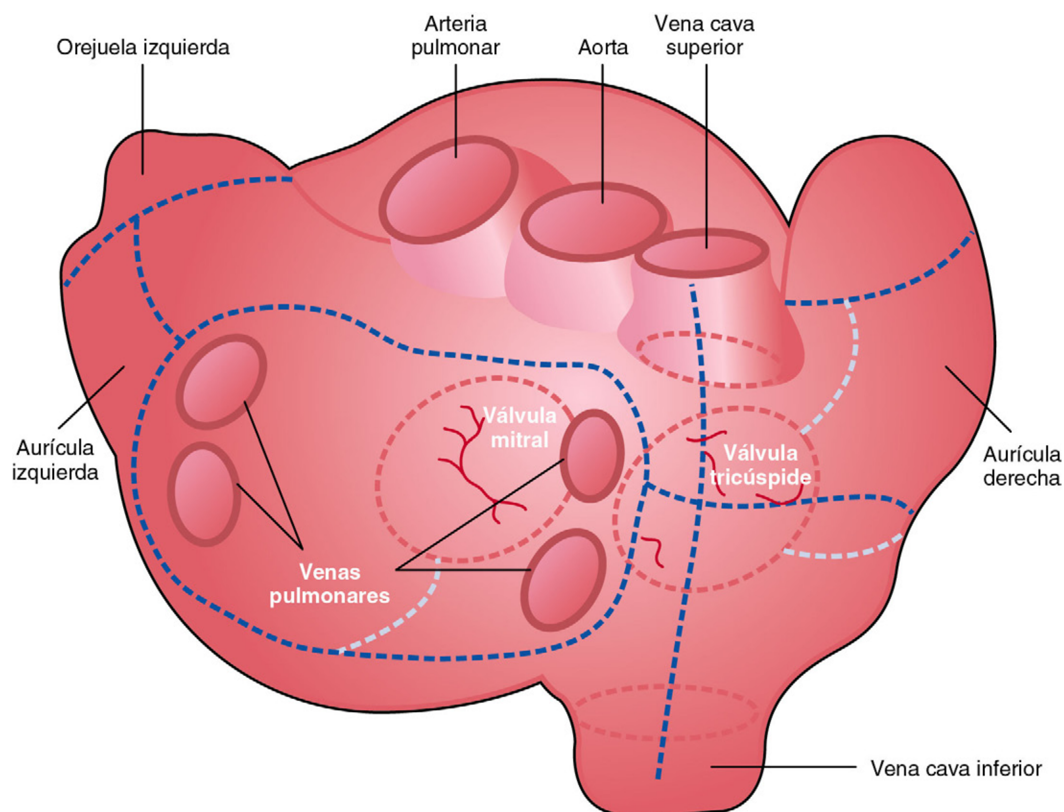


FIGURA 21-8 Esquema de la lesión causada con la técnica del laberinto IV de Cox. La mayoría de las incisiones para la técnica original del laberinto III de Cox son sustituidas por la ablación con radiofrecuencia bipolar *(líneas de trazos)*. La modificación consiste en el aislamiento independiente de las venas pulmonares a través de una lesión que las comunica y en la ausencia de incisión septal auricular (utilizada originariamente para la exposición).

50 pacientes sometidos a un aislamiento mínimamente invasivo de las venas pulmonares y vigilados durante al menos 1 año, 20 (40%) manifestaron taquiarritmias auriculares recidivantes. Trece de ellos fueron sometidos a EEF. El signo más común entre los pacientes con recidivas de la FA fue la nueva comunicación entre las venas pulmonares, que se dio en el 50% de todas las venas pulmonares exploradas, a pesar de lograr, en el quirófano, un bloqueo a la entrada y a la salida. La segunda arritmia más frecuente fue el aleteo auricular por macrorreentrada.[97]

Uno de los principales obstáculos para adaptar la ablación quirúrgica en la FA, ya sea combinada o como técnica independiente, ha sido la falta de estudios controlados y la ausencia, en concreto, de monitorización del ritmo después de la intervención.[98,99] En un estudio prospectivo reciente sobre la cirugía mínimamente invasiva (CMI) de la FA paroxística se recurrió a la monitorización prolongada del ritmo después de la intervención –Holter de 24 h, registro de acontecimientos durante 14 días o interrogación del marcapasos– durante un seguimiento mínimo de 1 año.[100] La intervención consistió en el aislamiento perimetral de las venas pulmonares, una desnervación autónoma parcial y la escisión selectiva de la orejuela izquierda. No se notificaron reacciones adversas importantes y la estancia hospitalaria media fue de 5,2 días. El 80,8% continuaba sin taquicardias auriculares al cabo de 1 año y el 90% había suspendido la medicación antiarrítmica. Estos resultados se asemejan a los comunicados con las técnicas percutáneas de ablación en la FA paroxística, pero podrían existir diferencias importantes en la selección de los pacientes.

La escisión/exclusión de la orejuela izquierda es un elemento crítico de la operación de la FA. Sin embargo, la eficacia de esta técnica para prevenir los accidentes cerebrovasculares se ha sometido a escrutinio crítico tan solo hace poco. En un metaanálisis de cinco estudios clínicos sobre 1.400 pacientes, sometidos a exclusión de la orejuela izquierda, no se advirtió ningún beneficio claro. Uno de los motivos podría ser la incapacidad para obtener una tasa elevada de oclusión (55 a 93%).[101] En un estudio, donde se examinaron las tasas de éxito asociadas con las diferentes técnicas quirúrgicas para excluir la orejuela izquierda, se comprobó que la escisión de la misma era significativamente más eficaz que su exclusión (73 frente a 23%, respectivamente).[102]

Las indicaciones que figuran en el Focused Update on the Management of Patients with Atrial Fibrilation (actualización selectiva del tratamiento de los pacientes con FA) de la American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA)/Heart Rhythm Society (HRS) de 2011 sobre la ablación con catéter o quirúrgica de la FA se cita un descenso de los síntomas relacionados con la FA y una mejora en la calidad de vida de los pacientes que no habían respondido al tratamiento conservador con un antiarrítmico, como mínimo.[103]

Ablación de la unión auriculoventricular para el control de la frecuencia ventricular

El tratamiento de la FA mediante el restablecimiento del ritmo sinusal o el control de la frecuencia puede resultar, a veces, difícil. Es más, se está acumulando evidencia de que la respuesta ventricular no controlada durante la FA suele inducir una miocardiopatía asociada a la taquicardia.[104-107] Se trata de un hecho muy preocupante en los casos de cardiopatía estructural previa, puesto que estos enfermos corren un alto riesgo de complicación durante el tratamiento antiarrítmico y tienden a tolerar peor los efectos inótropos negativos de los bloqueantes del nódulo AV. La ablación con catéter de la unión AV constituyó la primera estrategia sistemáticamente satisfactoria para la aplicación de la energía de radiofrecuencia; la tasa global de respuesta a la ablación en la unión AV se acerca prácticamente al 100% en las publicaciones recientes,[108-112] si bien del 3 al 5% de los enfermos muestran una recidiva de la conducción AV. Las comparaciones aleatorizadas entre la ablación y el tratamiento conservador revelan un control sintomático mejor y una mejora de la función ventricular izquierda entre los pacientes con síntomas graves.[108-114] A pesar de este éxito, la ablación de la unión AV adolece de dos limitaciones importantes: la dependencia necesaria del marcapasos y el posible riesgo de una miocardiopatía asociada a la estimulación del ventrículo derecho (VD). Recientemente han surgido bastantes indicios que subrayan los efectos nocivos de la estimulación ventricular derecha a largo plazo. La desincronía ventricular izquierda impuesta por la estimulación ventricular derecha lleva, en ocasiones, a una remodelación del ventrículo izquierdo con dilatación y descenso de la fracción de eyección del mismo (FEVI).[115] Por eso, en el estudio Left Ventricular-Based Cardiac Stimulation Post-AV Nodal Ablation Evaluation (PAVE) se investigó la implantación profiláctica de marcapasos biventriculares entre pacientes sometidos a ablación de la unión AV y se comprobó que aquellos tratados con un marcapasos biventricular evolucionaban moderadamente mejor, según la prueba del recorrido durante 6 min, y preservaban la FEVI, en comparación con los que solo habían recibido estimulación en el VD.[116]

Ablación con catéter de las taquiarritmias ventriculares

TAQUICARDIA VENTRICULAR IDIOPÁTICA

Las *taquicardias ventriculares idiopáticas* son taquicardias ventriculares que ocurren en ausencia de una cardiopatía estructural con manifestaciones clínicas. El tracto de salida es el origen más habitual de la TV idiopática y del 70 al 80% de estas arritmias se originan en el tracto de salida del VD.[117-123] Otros orígenes son la arteria pulmonar, el tracto de salida del ventrículo izquierdo, los senos aórticos de Valsalva, cercanos al haz de His, el seno coronario de las venas cardíacas, los anillos mitral y tricuspídeo, y el epicardio.[124-135] Estas taquicardias ventriculares pueden reconocerse por características específicas del ECG.[119,125,136] La forma habitual del QRS en la TV del tracto de salida se caracteriza por una configuración en bloqueo de rama izquierda (BRI) con eje inferior (a la derecha o a la izquierda). La TV idiopática con un tracto de salida focal suele aparecer entre los 20 y los 50 años y se da más en las mujeres. Las dos variantes características son la *TV inducida por el ejercicio* y la *TV monomorfa repetitiva* que aparece en reposo. Las salvas repetidas de TV no sostenida (TVNS) ocurren con frecuencia y representan del 60 al 92% de las series publicadas; sin embargo, en ocasiones, aparece una TV sostenida. Las TV del tracto de salida del VD suelen localizarse en el área situada justo debajo de la válvula pulmonar, en la cara septal del tracto de salida.[137] De acuerdo con una serie de casos sobre ablación del tracto de salida del VD, las tasas inmediatas de respuesta superan, de ordinario, el 80% y hasta un 5% de los enfermos experimentan una recaída arrítmica.[128,137,138] Las complicaciones son raras pero se han descrito perforación, taponamiento y muerte.[134]

Un motivo frecuente del fracaso de la ablación en la TV con tracto de salida del VD es una cartografía incorrecta. La TV con una configuración en BRI y eje inferior del QRS también puede originarse en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, incluido el seno de Valsalva y la cara anterior del epicardio. La TV que nace en el tracto de salida del VD suele revelar una zona de transición R/S en las derivaciones precordiales (V4), mientras que la transición R/S en V1 o V2 indica que el origen se encuentra en el ventrículo izquierdo.[128,139,140] Las TV que se originan por la propagación del miocardio ventricular más allá del anillo aórtico se someten a ablación desde el interior de los senos de Valsalva. Estas TV dan cuenta de un 20% de todas las TV idiopáticas del tracto de salida. La cartografía de activación suele revelar un electrograma con dos componentes: la primera deflexión precede al complejo QRS en una media de 39 ms.[141,142] La mayoría de las ablaciones se aplican desde la valva coronaria izquierda, seguidas de la valva coronaria derecha, la unión entre las valvas coronarias derecha e izquierda y, rara vez, la valva no coronaria.[143]

Si bien las TV idiopáticas del tracto de salida siguen una evolución benigna, pueden aparecer también formas potencialmente malignas de TV, que remedan una TV idiopática, en la región del tracto de salida, incluidas la TV de la displasia/miocardiopatía arritmógena del VD,[144-146] la TV polimorfa catecolaminérgica, el síndrome de Brugada[117] y la TV polimorfa (TVPM)/FV idiopática. Todos los pacientes que acuden al médico con una TV del tracto de salida precisan un estudio de cardiopatías orgánicas o síndromes genéticos asociados a muerte súbita.

La *taquicardia con reentrada intrafascicular sensible al verapamilo* suele manifestarse por una TV relacionada con el ejercicio entre sujetos de 15 a 40 años, de los que del 60 al 80% son hombres.[122,147-150] La forma de QRS adopta una configuración en bloqueo de rama derecha (BRD) con complejos RS en las derivaciones precordiales centrales. El mecanismo es la reentrada en o cerca de porciones de los fascículos de Purkinje del haz izquierdo y, con frecuencia, la activación de las fibras de Purkinje precede a la activación ventricular local en el lugar de origen, tanto durante el ritmo sinusal como la TV.[147,150] La tasa global de respuesta a la ablación de la TV intrafascicular excede del 95%.[122,147-153] A pesar de que pueden aparecer complicaciones relacionadas con

el cateterismo de las cavidades izquierdas, en estos estudios no se ha descrito ninguna complicación grave. La ablación con catéter debe plantearse, por su elevada eficacia y escaso riesgo, a los pacientes con síntomas persistentes a pesar del uso de la medicación (β-bloqueantes o antagonistas del calcio) o a los que prefieren un tratamiento curativo sobre la farmacoterapia a largo plazo.

TAQUICARDIA VENTRICULAR DE LOS PACIENTES CON CARDIOPATÍA ESTRUCTURAL

La TV monomorfa sostenida puede complicar diversas formas de cardiopatía, incluida la cardiopatía isquémica, la miocardiopatía dilatada no isquémica, la miocardiopatía hipertrófica, la displasia/miocardiopatía del VD y la cardiopatía sarcoidea. El sustrato anatómico más habitual y mejor conocido de la TV es una cicatriz de un IM; la conducción intermitente y lenta por la zona limítrofe superviviente al infarto facilita el establecimiento de circuitos estables de reentrada.[154] Los sitios de origen de la arritmia se reconocen por los electrogramas endocárdicos fraccionados de baja amplitud, un marcador EEF de la conducción lenta que se precisa para la reentrada (fig. 21-9).[155] Se han detectado electrogramas endocárdicos similares en otras variantes de cardiopatía, pero los electrogramas anómalos se localizan, de forma característica, en las áreas perivalvulares y en el epicardio.[156-160] Como la mayoría de las TV producen inestabilidad hemodinámica y los pacientes suelen manifestar varias formas de TV, como consecuencia de los diferentes circuitos de reentrada (o de áreas compartidas de conducción lenta con salidas variables por la cicatriz), la cartografía de activación y encarrilamiento, que exige el mapeo durante el episodio de TV, se ha ido complementando cada vez más con técnicas de cartografía del sustrato (fig. 21-10).[161]

La ablación con catéter se ha mostrado eficaz en casos selectos de TV en el seno de un infarto cicatrizado. Mejora el control de la arritmia de dos tercios de los pacientes con una TV cartografiable asociada a la cicatriz, reduce los episodios de TV que desencadenan descargas a través del DCI y puede salvar la vida de pacientes con una TV incesante.[162,163] En estudios monocéntricos, sobre 800 pacientes sometidos a ablación de TV desde 2000, se ha conseguido abolir la TV clínica del 72 al 96% de los enfermos y se han suprimido todas las TV inducibles del 38 al 72%.[162,164-181] La tasa de mortalidad asociada a la intervención representa el 0,5%. En los 13 estudios con un seguimiento medio de 1 año, como mínimo, del 50 al 88% de los enfermos se vieron libres de cualquier TV. En las grandes series multicéntricas contemporáneas se han notificado los resultados de la ablación después de métodos combinados de cartografía de encarrilamiento y de sustrato. En el Multicentre Thermocool Ventricular Tachycardia Ablation Trial se notificó la evolución de 231 pacientes sometidos a ablación con un catéter de irrigación abierto.[182] Se trataba de una población representativa de pacientes con TV postinfarto y una FEVI mediana del 25%, así como una mediana de tres TV; solo un tercio presentaban TV susceptibles de cartografía. Se logró una ablación satisfactoria de la TV mapeada en el 81% de los pacientes y de todas las TV en casi el 50%. Pese a que el 51% de los enfermos habían sufrido un episodio recidivante antes de 6 meses, la frecuencia de los mismos se redujo de forma notable en la mayoría de los casos. En el estudio Euro-VT sobre 63 pacientes con una TV causada por una cicatriz de IM se obtuvieron respuestas similares a corto y medio plazo.[183] En el estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado Substrate Mapping and Ablation in Sinus Rhythm to Halt Ventricular Tachycardia (SMASH-VT) se examinó la posibilidad de aplicar la ablación basada en el sustrato como estrategia profiláctica a 128 pacientes con miocardiopatía isquémica que habían recibido un DCI para la prevención secundaria.[184] Tras un seguimiento medio de 23 meses, el 33% de los miembros del grupo testigo, frente a solo el 12% de los del grupo de ablación, recibieron un tratamiento apropiado con DCI para controlar la TV y la FV y se advirtió una tendencia, no significativa, hacia una mayor supervivencia en el grupo de ablación. Sin embargo, en este momento, la ablación profiláctica de la TV de los pacientes con DCI tiene un carácter empírico y se precisan nuevos estudios para averiguar su utilidad.

La ablación con catéter de la TV sostenida tras la cicatrización del IM se aconseja a los pacientes con síntomas recidivantes, a pesar de la medicación antiarrítmica, y a aquellos que no toleran o no desean este tipo de medicación. Las tasas de mortalidad y morbilidad de la intervención resultan aceptables, incluso para la población relativamente más enferma. La ablación suele disminuir la frecuencia de los episodios de TTV, pero no elimina el riesgo de recidivas aisladas. La muerte por insuficiencia cardíaca supone una preocupación que, al parecer, se relaciona sobre todo con la gravedad de la cardiopatía de base. Muchos líderes de opinión creen que la ablación debe plantearse en una fase relativamente temprana, antes de las recidivas múltiples de la TV y de los ciclos repetidos de farmacoterapia.[185]

La ablación con radiofrecuencia también puede ayudar a los pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica y TV.[161,186] Alrededor del

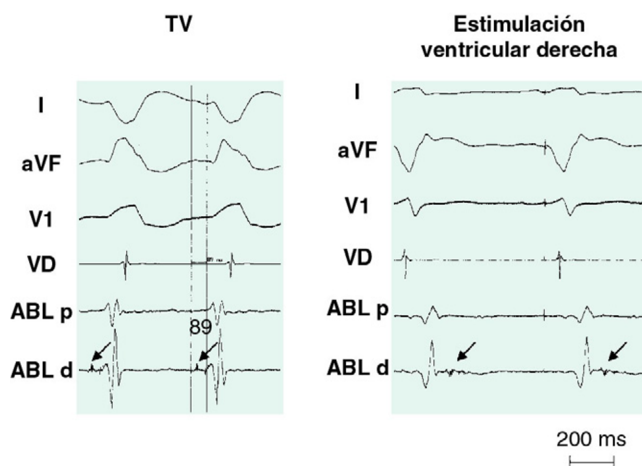


FIGURA 21-9 Electrograma (EGM) de una zona de conducción lenta en un circuito de taquicardia ventricular *(TV). Izquierda:* registro durante la TV. El catéter de ablación *(ABL)* se sitúa en el ventrículo izquierdo, a la salida del circuito de TV. Se advierte una deflexión presistólica de bajo voltaje 89 ms antes de que comience el QRS de superficie y antes del componente mayor del EGM. *Derecha:* idéntico lugar de registro durante la estimulación ventricular derecha *(RV).* El componente mayor de EGM precede ahora a la deflexión de bajo voltaje, lo que indica una conducción lenta hacia la cicatriz durante la estimulación del ventrículo derecho. *ABL d,* catéter distal de ablación; *ABL p,* catéter proximal de ablación; *VD,* ventrículo derecho.

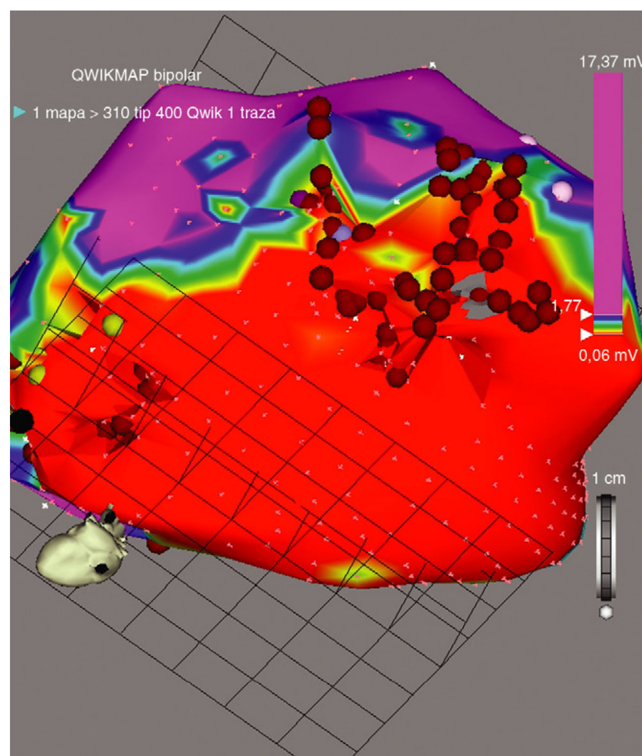


FIGURA 21-10 Ablación lineal de una taquicardia ventricular asociada a cicatriz. Visión inferior del ventrículo izquierdo. La cicatriz miocárdica se muestra en *rojo* (bajo voltaje). El miocardio normal aparece de color *morado* (voltaje normal). Se ven dos líneas de lesión de radiofrecuencia *(puntos rojos)* en la base del ventrículo izquierdo, que se extienden desde la profundidad por la zona limítrofe hasta el miocardio sano.

80% de las TV de los pacientes sin isquemia se deben a circuitos de reentrada asociados a cicatriz y el resto a una reentrada focal por uno de los fascículos.[186,187] La TV con reentrada fascicular utiliza los fascículos izquierdo y derecho en un circuito que se puede corregir fácilmente con la ablación del fascículo derecho.

La ablación con catéter de la TV en el seno de la miocardiopatía no isquémica se basa en técnicas parecidas a las descritas en la TV asociada a la cicatriz. Si la TV del enfermo se puede mapear, la ablación se dirige al istmo crítico del circuito de reentrada, definido mediante técnicas de cartografía de activación y encarrilamiento. Si no se puede mapear la TV, las lesiones lineales de ablación se guían por la forma del QRS en la TV, la cartografía por estimulación de la zona limítrofe y los electrogramas anómalos locales. Las lesiones lineales suelen comunicar la zona limítrofe con una barrera anatómica, por ejemplo el anillo valvular.[161] El éxito de la ablación endocárdica es menor que el que se observa en la TV que sigue al infarto. Los circuitos de reentrada, situados en la profundidad del endocardio y en el epicardio podrían ser la explicación de este hecho, por lo que la cartografía endocárdica y epicárdica combinada mejora los resultados. En una serie de 22 pacientes se aplicó una cartografía epicárdica y la ablación tras el fracaso de la ablación endocárdica.[158] Se identificaron circuitos de reentrada asociados a la cicatriz en el endocardio de 12 pacientes y en el epicardio de los 7 que se habían sometido a cartografía epicárdica tras el fracaso de la ablación endocárdica. Se logró la ablación satisfactoria de al menos una TV entre 16 de los 22 pacientes y se abolieron todas las TV de 12 de los 22. Tras un seguimiento medio de 1 año, la TV había recidivado en el 46% de los enfermos, uno había fallecido por insuficiencia cardíaca y dos habían requerido un trasplante de corazón.

A pesar de que la ablación de la TV en esta población de pacientes ofrece más dificultades que entre aquellos que han sufrido un infarto, suele mejorar el control de la arritmia y puede salvar la vida de aquellos con una TV incesante. Por eso, las indicaciones de la ablación con catéter en este grupo de pacientes se asemejan a las expuestas para aquellos con un infarto cicatrizado.[185]

La ablación quirúrgica para tratar las TV relacionadas con la cicatrización de un infarto se ha sustituido, en gran medida, por la ablación con catéter. No obstante, la ablación quirúrgica se puede plantear todavía a pacientes con una TV sintomática, refractaria a las ablaciones percutáneas endocárdica y epicárdica. En 2010, nuestro grupo comunicó una experiencia de ablación quirúrgica en casos de TV sintomática recidivante que no habían respondido al tratamiento conservador ni a las ablaciones endocárdicas y epicárdicas. Los ocho pacientes sufrían una miocardiopatía no isquémica y el sustrato generalmente consistía en una cicatriz miocárdica central o epicárdica, próxima a un vaso coronario. La crioablación quirúrgica, guiada por el EEF preoperatorio, redujo significativamente la carga de TV sin que aparecieran complicaciones perioperatorias dignas de mención.[188]

FIBRILACIÓN VENTRICULAR Y TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMORFA

La hipótesis de la inducción de la arritmia, motivada en parte por el éxito de la ablación de la FA, se ha aplicado al tratamiento ablativo de la FV. Ciertos enfermos con FV y TVPM de causa variada –por ejemplo, síndrome de Brugada, síndrome de QT largo,[117] TV postinfarto[189] y FC idiopática[121]– han logrado controlar la FV mediante la cartografía y ablación de las extrasístoles inductoras de la taquiarritmia. Estos latidos prematuros suelen originarse en el sistema de Purkinje, pero pueden nacer también en el tracto de salida del VD.[117,121,189] La literatura médica actual se limita a publicaciones de casos y series de casos; por eso, la implantación de DCI continúa siendo el tratamiento preferido, mientras que la ablación se plantea entre pacientes que precisan descargas frecuentes del DCI en el seno de una arritmia incontrolada.

Resumen

Los avances en el tratamiento no farmacológico han eclipsado los posibles resultados de la medicación antiarrítmica en muchos síndromes arrítmicos. El tratamiento mediante ablación con catéter posee gran eficacia frente a multitud de arritmias supraventriculares; la extensión de este éxito a la mayoría de los pacientes con TTV y FV, sobre todo en el seno de la cardiopatía estructural, podrá mejorar, cuando se conozca el sustrato de estas arritmias y progrese la tecnología.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321(6):406-412.
2. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. et al. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(3):527-532.
3. Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004;109(16):1973-1980.
4. Borgreffe M, Hindricks G, Havercamp W, Breithardt G. Catheter ablation using radiofrequency energy. *Clin Cardiol* 1990;13(2):127-131.
5. Nath S, Lynch C 3rd, Whayne JG, Haines DE. Cellular electrophysiological effects of hyperthermia on isolated guinea pig papillary muscle: implications for catheter ablation. *Circulation* 1993;88(4 Pt 1):1826-1831.
6. Simmers TA, Wittkampf FH, Hauer RN, Robles de Medina EO. In vivo ventricular lesion growth in radiofrequency catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17(3 Pt 2):523-531.
7. Hogenhuis W, Stevens SK, Wang P, et al. Cost-effectiveness of radiofrequency ablation compared with other strategies in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 1993;88(5 Pt 2): II437-II446.
8. Scheinman MM, Huang S. The 1998 NASPE Prospective Catheter Ablation Registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(6):1020-1028.
9. Swartz JF, Tracy CM, Fletcher RD. Radiofrequency endocardial catheter ablation of accessory atrioventricular pathway atrial insertion sites. *Circulation* 1993;87(2):487-499.
10. Deshpande SS, Bremner S, Sra JS, et al. Ablation of left free-wall accessory pathways using radiofrequency energy at the atrial insertion site: transseptal versus transaortic approach. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5(3):219-231.
11. Haissaguerre M, Gaita F, Fischer B, et al. Radiofrequency catheter ablation of left lateral accessory pathways via the coronary sinus. *Circulation* 1992;86(5):1464-1468.
12. Morady F. Catheter ablation of supraventricular arrhythmias: state of the art. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15(1):124-139.
13. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22(16):1374-1450.
14. Pappone C, Santinelli V, Rosanio S, et al. Usefulness of invasive electrophysiologic testing to stratify the risk of arrhythmic events in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern: results from a large prospective long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(2):239-244.
15. Cheng CH, Sanders GD, Hlatky MA, et al. Cost-effectiveness of radiofrequency ablation for supraventricular tachycardia. *Ann Intern Med* 2000;133(11):864-876.
16. Poty H, Saoudi N, Haissaguerre M, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial tachycardias. *Am Heart J* 1996;131(3):481-489.
17. Kalman JM, Olgin JE, Karch MR, et al. "Cristal tachycardias": origin of right atrial tachycardias from the crista terminalis identified by intracardiac echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(2):451-459.
18. Kistler PM, Sanders P, Hussin A, et al. Focal atrial tachycardia arising from the mitral annulus: electrocardiographic and electrophysiologic characterization. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(12):2212-2219.
19. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339(10):659-666.
20. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation* 2000;102(1):67-74.
21. Hwang C, Wu TJ, Doshi RN, Peter CT, Chen PS. Vein of Marshall cannulation for the analysis of electrical activity in patients with focal atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101(13):1503-1505.
22. Pappone C, Stabile G, De Simone A, et al. Role of catheter-induced mechanical trauma in localization of target sites of radiofrequency ablation in automatic atrial tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(5):1090-1097.
23. Walsh EP, Saul JP, Hulse JE, et al. Transcatheter ablation of ectopic atrial tachycardia in young patients using radiofrequency current. *Circulation* 1992;86(4):1138-1146.
24. Kay GN, Chong F, Epstein AE, Dailey SM, Plumb VJ. Radiofrequency ablation for treatment of primary atrial tachycardias. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(4):901-909.
25. Tracy CM, Swartz JF, Fletcher RD, et al. Radiofrequency catheter ablation of ectopic atrial tachycardia using paced activation sequence mapping. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(4):910-917.
26. Goldberger J, Kall J, Ehlert F, et al. Effectiveness of radiofrequency catheter ablation for treatment of atrial tachycardia. *Am J Cardiol* 1993;72(11):787-793.
27. Chen SA, Chiang CE, Yang CJ, et al. Sustained atrial tachycardia in adult patients: electrophysiological characteristics, pharmacological response, possible mechanisms, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1994;90(3):1262-1278.
28. Lesh MD, Van Hare GF, Epstein LM, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial arrhythmias: results and mechanisms. *Circulation* 1994;89(3):1074-1089.
29. Morillo CA, Klein GJ, Thakur RK, et al. Mechanism of 'inappropriate' sinus tachycardia: role of sympathovagal balance. *Circulation* 1994;90(2):873-877.
30. Shen WK, Low PA, Jahangir A, et al. Is sinus node modification appropriate for inappropriate sinus tachycardia with features of postural orthostatic tachycardia syndrome? *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24(2):217-230.
31. Feld GK, Fleck RP, Chen PS, et al. Radiofrequency catheter ablation for the treatment of human type 1 atrial flutter: identification of a critical zone in the reentrant circuit by endocardial mapping techniques. *Circulation* 1992;86(4):1233-1240.
32. Schreieck J, Zrenner B, Kumpmann J, et al. Prospective randomized comparison of closed cooled-tip versus 8-mm-tip catheters for radiofrequency ablation of typical atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13(10):980-985.
33. Kalman JM, VanHare GF, Olgin JE, et al. Ablation of 'incisional' reentrant atrial tachycardia complicating surgery for congenital heart disease: use of entrainment to define a critical isthmus of conduction. *Circulation* 1996;93(3):502-512.
34. Baker BM, Lindsay BD, Bromberg BI, et al. Catheter ablation of clinical intraatrial reentrant tachycardias resulting from previous atrial surgery: localizing and transecting the critical isthmus. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(2):411-417.
35. Nakagawa H, Shah N, Matsudaira K, et al. Characterization of reentrant circuit in macroreentrant right atrial tachycardia after surgical repair of congenital heart disease: isolated channels between scars allow "focal" ablation. *Circulation* 2001;103(5):699-709.

36. Jais P, Shah DC, Haissaguerre M, et al. Mapping and ablation of left atrial flutters. *Circulation* 2000;101(25):2928-2934.
37. Gerstenfeld EP, Callans DJ, Dixit S, et al. Mechanisms of organized left atrial tachycardias occurring after pulmonary vein isolation. *Circulation* 2004;110(11):1351-1357.
38. Oral H, Scharf C, Chugh A, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 2003;108(19):2355-2360.
39. Chugh A, Oral H, Good E, et al. Catheter ablation of atypical atrial flutter and atrial tachycardia within the coronary sinus after left atrial ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(1):83-91.
40. Chae S, Oral H, Good E, et al. Atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation: mechanistic insights, results of catheter ablation, and risk factors for recurrence. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(18):1781-1787.
41. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000;102(20):2463-2465.
42. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102(21):2619-2628.
43. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104(21):2539-2544.
44. Nademanee K, Schwab MC, Kosar EM, et al. Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(8):843-849.
45. Jais P, Hocini M, Sanders P, et al. Long-term evaluation of atrial fibrillation ablation guided by noninducibility. *Heart Rhythm* 2006;3(2):140-145.
46. Arentz T, Weber R, Burkle G, et al. Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study. *Circulation* 2007;115(24):3057-3063.
47. Hocini M, Jais P, Sanders P, et al. Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circulation* 2005;112(24):3688-3696.
48. Verma A, Patel D, Famy T, et al. Efficacy of adjuvant anterior left atrial ablation during intracardiac echocardiography-guided pulmonary vein antrum isolation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(2):151-156.
49. Fassini G, Riva S, Chiodelli R, et al. Left mitral isthmus ablation associated with PV isolation: long-term results of a prospective randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16(11):1150-1156.
50. Della Bella P, Fassini G, Cireddu M, et al. Image integration-guided catheter ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20(3):258-265.
51. Van Belle Y, Janse P, Theuns D, Szili-Torok T, Jordaens L. One year follow-up after cryoballoon isolation of the pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2008;10(11):1271-1276.
52. Jais P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118(24):2498-2505.
53. Fiala M, Chovancik J, Nevralova R, et al. Termination of long-lasting persistent versus short-lasting persistent and paroxysmal atrial fibrillation by ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31(8):985-997.
54. Yoshida K, Ulfarsson M, Tada H, et al. Complex electrograms within the coronary sinus: time- and frequency-domain characteristics, effects of antral pulmonary vein isolation, and relationship to clinical outcome in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19(10):1017-1023.
55. Wang XH, Liu X, Sun YM, et al. Pulmonary vein isolation combined with superior vena cava isolation for atrial fibrillation ablation: a prospective randomized study. *Europace* 2008;10(5):600-605.
56. Fiala M, Chovancik J, Nevralova R, et al. Pulmonary vein isolation using segmental versus electroanatomical circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation: over 3-year results of a prospective randomized study. *J Interv Card Electrophysiol* 2008;22(1):13-21.
57. Dixit S, Gerstenfeld EP, Ratcliffe SJ, et al. Single procedure efficacy of isolating all versus arrhythmogenic pulmonary veins on long-term control of atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Heart Rhythm* 2008;5(2):174-181.
58. Chang SL, Tai CT, Lin YJ, et al. The efficacy of inducibility and circumferential ablation with pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(6):607-611.
59. Sheikh I, Krum D, Cooley R, et al. Pulmonary vein isolation and linear lesions in atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2006;17(2):103-109.
60. Oral H, Chugh A, Lemola K, et al. Noninducibility of atrial fibrillation as an end point of left atrial circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized study. *Circulation* 2004;110(18):2797-2801.
61. Brooks AG, Stiles MK, Laborderie J, et al. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review. *Heart Rhythm* 2010;7(6):835-846.
62. Oral H, Chugh A, Yoshida K, et al. A randomized assessment of the incremental role of ablation of complex fractionated atrial electrograms after antral pulmonary vein isolation for long-lasting persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(9):782-789.
63. Elayi CS, Verma A, Di Biase L, et al. Ablation for longstanding permanent atrial fibrillation: results from a randomized study comparing three different strategies. *Heart Rhythm* 2008;5(12):1658-1664.
64. Cheema A, Dong J, Dalal D, et al. Circumferential ablation with pulmonary vein isolation in permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007;99(10):1425-1428.
65. Pokushalov E, Romanov A, Shugayev P, et al. Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2009;6(9):1257-1264.
66. Bhargava M, Di Biase L, Mohanty P, et al. Impact of type of atrial fibrillation and repeat catheter ablation on long-term freedom from atrial fibrillation: results from a multicenter study. *Heart Rhythm* 2009;6(10):1403-1412.
67. O'Neill MD, Wright M, Knecht S, et al. Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint. *Eur Heart J* 2009;30(9):1105-1112.
68. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293(21):2634-2640.
69. Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(11):2340-2347.
70. Forleo GB, Mantica M, De Luca L, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20(1):22-28.
71. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006;27(2):216-221.
72. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354(9):934-941.
73. Krittayaphong R, Raungrattanaamporn O, Bhuripanyo K, et al. A randomized clinical trial of the efficacy of radiofrequency catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation. *J Med Assoc Thai* 2003;86(Suppl 1):S8-S16.
74. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303(4):333-340.
75. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3(1):32-38.
76. Mainigi SK, Sauer WH, Cooper JM, et al. Incidence and predictors of very late recurrence of atrial fibrillation after ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(1):69-74.
77. Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, et al. Clinical outcome of very late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(6):598-601.
78. Tzou WS, Marchlinski FE, Zado ES, et al. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3(3):237-242.
79. Oral H, Chugh A, Ozaydin M, et al. Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2006;114(8):759-765.
80. Themistoclakis S, Corrado A, Marchlinski FE, et al. The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(8):735-743.
81. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285(22):2864-2870.
82. Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation, developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2007;9(6):335-379.
83. Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(1):9-14.
84. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374(9689):534-542.
85. Cox JL. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101(4):584-592.
86. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101(3):406-426.
87. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101(4):569-583.
88. Cox JL, Ad N, Palazzo T. Impact of the maze procedure on the stroke rate in patients with atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118(5):833-840.
89. Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, et al. The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(6):1822-1828.
90. McCarthy PM, Gillinov AM, Castle L, Chung M, Cosgrove D III. The Cox-Maze procedure: the Cleveland Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12(1):25-29.
91. Raanani E, Albage A, David TE, Yau TM, Armstrong S. The efficacy of the Cox/maze procedure combined with mitral valve surgery: a matched control study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19(4):438-442.
92. Schaff HV, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, Danielson GK. Cox-Maze procedure for atrial fibrillation: Mayo Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12(1):30-37.
93. Gaynor SL, Diodato MD, Prasad SM, et al. A prospective, single-center clinical trial of a modified Cox maze procedure with bipolar radiofrequency ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128(4):535-542.
94. McElderry HT, McGiffin DC, Plumb VJ, et al. Proarrhythmic aspects of atrial fibrillation surgery: mechanisms of postoperative macroreentrant tachycardias. *Circulation* 2008;117(2):155-162.
95. Akar JG, Al-Chekakie MO, Hai A, et al. Surface electrocardiographic patterns and electrophysiologic characteristics of atrial flutter following modified radiofrequency Maze procedures. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(4):349-355.
96. Magnano AR, Argenziano M, Dizon JM, et al. Mechanisms of atrial tachyarrhythmias following surgical atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(4):366-373.
97. Kron J, Kasirajan V, Wood MA, et al. Management of recurrent atrial arrhythmias after minimally invasive surgical pulmonary vein isolation and ganglionic plexi ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2010;7(4):445-451.
98. Shemin RJ, Cox JL, Gillinov AM, Blackstone EH, Bridges CR. Guidelines for reporting data and outcomes for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2007;83(3):1225-1230.
99. Pacifico A, Henry PD. Ablation for atrial fibrillation: are cures really achieved? *J Am Coll Cardiol* 2004;43(11):1940-1942.
100. Edgerton JR, Brinkman WT, Weaver T, et al. Pulmonary vein isolation and autonomic denervation for the management of paroxysmal atrial fibrillation by a minimally invasive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140(4):823-828.
101. Saltman AE, Gillinov AM. Surgical approaches for atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2009;27(1):179-188.
102. Kanderian AS, Gillinov AM, Pettersson GB, Blackstone E, Klein AL. Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(11):924-929.

103. Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients with Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123(1):104-123.
104. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;69(19):1570-1573.
105. Zupan I, Rakovec P, Budihna N, Brecelj A, Kozelj M. Tachycardia induced cardiomyopathy in dogs; relation between chronic supraventricular and chronic ventricular tachycardia. *Int J Cardiol* 1996;56(1):75-81.
106. Wilson JR, Douglas P, Hickey WF, et al. Experimental congestive heart failure produced by rapid ventricular pacing in the dog: cardiac effects. *Circulation* 1987;75(4):857-867.
107. Zipes DP. Atrial fibrillation: a tachycardia-induced atrial cardiomyopathy. *Circulation* 1997;95(3):562-564.
108. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. *Circulation* 1997;96(8):2617-2624.
109. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation* 1998;98(10):953-960.
110. Fitzpatrick AP, Kourouyan HD, Siu A, et al. Quality of life and outcomes after radiofrequency His-bundle catheter ablation and permanent pacemaker implantation: impact of treatment in paroxysmal and established atrial fibrillation. *Am Heart J* 1996;131(3):499-507.
111. Buys EM, van Hemel NM, Kelder JC, et al. Exercise capacity after His bundle ablation and rate response ventricular pacing for drug refractory chronic atrial fibrillation. *Heart* 1997;77(3):238-241.
112. Rodriguez LM, Smeets JL, Xie B, et al. Improvement in left ventricular function by ablation of atrioventricular nodal conduction in selected patients with lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993;72(15):1137-1141.
113. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Influence of atrioventricular junction radiofrequency ablation in patients with chronic atrial fibrillation and flutter on quality of life and cardiac performance. *Am J Cardiol* 1994;74(3):242-246.
114. Kay GN, Bubien RS, Epstein AE, Plumb VJ. Effect of catheter ablation of the atrioventricular junction on quality of life and exercise tolerance in paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1988;62(10 Pt 1):741-744.
115. O'Keefe JH Jr, Abuissa H, Jones PG, et al. Effect of chronic right ventricular apical pacing on left ventricular function. *Am J Cardiol* 2005;95(6):771-773.
116. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16(11):1160-1165.
117. Haissaguerre M, Extramiana F, Hocini M, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation* 2003;108(8):925-928.
118. Bunch TJ, Day JD. Right meets left: a common mechanism underlying right and left ventricular outflow tract tachycardias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(10):1059-1061.
119. Callans DJ, Menz V, Schwartzman D, Gottlieb CD, Marchlinski FE. Repetitive monomorphic tachycardia from the left ventricular outflow tract: electrocardiographic patterns consistent with a left ventricular site of origin. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(5):1023-1027.
120. Chinushi M, Aizawa Y, Takahashi K, Kitazawa H, Shibata A. Radiofrequency catheter ablation for idiopathic right ventricular tachycardia with special reference to morphological variation and long-term outcome. *Heart* 1997;78(3):255-261.
121. Haissaguerre M, Shoda M, Jais P, et al. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation* 2002;106(8):962-967.
122. Kaseno K, Tada H, Ito S, et al. Ablation of idiopathic ventricular tachycardia in two separate regions of the outflow tract: prevalence and electrocardiographic characteristics. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30(Suppl 1):S88-S93.
123. Miles WM. Idiopathic ventricular outflow tract tachycardia: where does it originate? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12(5):536-537.
124. Tada H, Tadokoro K, Miyaji K, et al. Idiopathic ventricular arrhythmias arising from the pulmonary artery: prevalence, characteristics, and topography of the arrhythmia origin. *Heart Rhythm* 2008;5(3):419-426.
125. Ouyang F, Fotuhi P, Ho SY, et al. Repetitive monomorphic ventricular tachycardia originating from the aortic sinus cusp: electrocardiographic characterization for guiding catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(3):500-508.
126. Good E, Desjardins B, Jongnarangsin K, et al. Ventricular arrhythmias originating from a papillary muscle in patients without prior infarction: a comparison with fascicular arrhythmias. *Heart Rhythm* 2008;5(11):1530-1537.
127. Movsowitz C, Schwartzman D, Callans DJ, et al. Idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: narrowing the anatomic location for successful ablation. *Am Heart J* 1996;131(5):930-936.
128. Coggins DL, Lee RJ, Sweeney J, et al. Radiofrequency catheter ablation as a cure for idiopathic tachycardia of both left and right ventricular origin. *J Am Coll Cardiol* 1994;23(6):1333-1341.
129. Hachiya H, Aonuma K, Yamauchi Y, et al. Electrocardiographic characteristics of left ventricular outflow tract tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(11 Pt 2):1930-1934.
130. Hirasawa Y, Miyauchi Y, Iwasaki YK, Kobayashi Y. Successful radiofrequency catheter ablation of epicardial left ventricular outflow tract tachycardia from the anterior interventricular coronary vein. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16(12):1378-1380.
131. Ito S, Tada H, Naito S, et al. Simultaneous mapping in the left sinus of Valsalva and coronary venous system predicts successful catheter ablation from the left sinus of Valsalva. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28(Suppl 1):S150-154.
132. Kanagaratnam L, Tomassoni G, Schweikert R, et al. Ventricular tachycardias arising from the aortic sinus of Valsalva: an under-recognized variant of left outflow tract ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(5):1408-1414.
133. Sekiguchi Y, Aonuma K, Takahashi A, et al. Electrocardiographic and electrophysiologic characteristics of ventricular tachycardia originating within the pulmonary artery. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(6):887-895.
134. Timmermans C, Rodriguez LM, Crijns HJ, Moorman AF, Wellens HJ. Idiopathic left bundle-branch block-shaped ventricular tachycardia may originate above the pulmonary valve. *Circulation* 2003;108(16):1960-1967.
135. Yamauchi Y, Aonuma K, Takahashi A, et al. Electrocardiographic characteristics of repetitive monomorphic right ventricular tachycardia originating near the His-bundle. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16(10):1041-1048.
136. Dixit S, Gerstenfeld EP, Callans DJ, Marchlinski FE. Electrocardiographic patterns of superior right ventricular outflow tract tachycardias: distinguishing septal and free-wall sites of origin. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(1):1-7.
137. Movsowitz C, Schwartzman D, Callans DJ, et al. Idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: narrowing the anatomic location for successful ablation. *Am Heart J* 1996;131(5):930-936.
138. Klein LS, Shih HT, Hackett FK, Zipes DP, Miles WM. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients without structural heart disease. *Circulation* 1992;85(5):1666-1674.
139. Ito S, Tada H, Naito S, et al. Development and validation of an ECG algorithm for identifying the optimal ablation site for idiopathic ventricular outflow tract tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(12):1280-1286.
140. Wilber DJ, Baerman J, Olshansky B, Kall J, Kopp D. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: clinical characteristics and response to catheter ablation. *Circulation* 1993;87(1):126-134.
141. Yamada T, Yoshida N, Murakami Y, et al. Electrocardiographic characteristics of ventricular arrhythmias originating from the junction of the left and right coronary sinuses of Valsalva in the aorta: the activation pattern as a rationale for the electrocardiographic characteristics. *Heart Rhythm* 2008;5(2):184-192.
142. Bala R, Marchlinski FE. Electrocardiographic recognition and ablation of outflow tract ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2007;4(3):366-370.
143. Kumagai K, Fukuda K, Wakayama Y, et al. Electrocardiographic characteristics of the variants of idiopathic left ventricular outflow tract ventricular tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19(5):495-501.
144. Bakir I, Brugada P, Sarkozy A, Vandepitte C, Wellens F. A novel treatment strategy for therapy refractory ventricular arrhythmias in the setting of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Europace* 2007;9(5):267-269.
145. Tada H, Hiratsuji T, Naito S, et al. Prevalence and characteristics of idiopathic outflow tract tachycardia with QRS alteration following catheter ablation requiring additional radiofrequency ablation at a different point in the outflow tract. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27(9):1240-1249.
146. Boulos M, Lashevsky I, Gepstein L. Usefulness of electroanatomical mapping to differentiate between right ventricular outflow tract tachycardia and arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol* 2005;95(8):935-940.
147. Nakagawa H, Beckman KJ, McClelland JH, et al. Radiofrequency catheter ablation of idiopathic left ventricular tachycardia guided by a Purkinje potential. *Circulation* 1993;88(6):2607-2617.
148. Chen M, Yang B, Zou J, et al. Non-contact mapping and linear ablation of the left posterior fascicle during sinus rhythm in the treatment of idiopathic left ventricular tachycardia. *Europace* 2005;7(2):138-144.
149. Lin D, Hsia HH, Gerstenfeld EP, et al. Idiopathic fascicular left ventricular tachycardia: linear ablation lesion strategy for noninducible or nonsustained tachycardia. *Heart Rhythm* 2005;2(9):934-939.
150. Tada H, Nogami A, Naito S, et al. Retrograde Purkinje potential activation during sinus rhythm following catheter ablation of idiopathic left ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9(11):1218-1224.
151. Kaseno K, Tada H, Tanaka S, et al. Successful catheter ablation of left ventricular epicardial tachycardia originating from the great cardiac vein: a case report and review of the literature. *Circ J* 2007;71(12):1983-1988.
152. Wen MS, Yeh SJ, Wang CC, Lin FC, Wu D. Successful radiofrequency ablation of idiopathic left ventricular tachycardia at a site away from the tachycardia exit. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(4):1024-1031.
153. Nogami A, Naito S, Tada H, et al. Demonstration of diastolic and presystolic Purkinje potentials as critical potentials in a macroreentry circuit of verapamil-sensitive idiopathic left ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3):811-823.
154. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, et al. Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation* 1988;77(3):589-606.
155. Cassidy DM, Vassallo JA, Miller JM, et al. Endocardial catheter mapping during sinus rhythm: relation of underlying heart disease and ventricular arrhythmia. *Circulation* 1986;73:645-652.
156. Hsia HH, Marchlinski FE. Characterization of the electroanatomic substrate for monomorphic ventricular tachycardia in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25(7):1114-1127.
157. Hsia HH, Callans DJ, Marchlinski FE. Characterization of endocardial electrophysiological substrate in patients with nonischemic cardiomyopathy and monomorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2003;108(6):704-710.
158. Soejima K, Stevenson WG, Sapp JL, et al. Endocardial and epicardial radiofrequency ablation of ventricular tachycardia associated with dilated cardiomyopathy: the importance of low-voltage scars. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(10):1834-1842.
159. Nazarian S, Bluemke DA, Lardo AC, et al. Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112(18):2821-2825.
160. Delacretaz E, Stevenson WG, Ellison KE, Maisel WH, Friedman PL. Mapping and radiofrequency catheter ablation of the three types of sustained monomorphic ventricular tachycardia in nonischemic heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11(1):11-17.
161. Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, Zado E. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101(11):1288-1296.
162. Soejima K, Suzuki M, Maisel WH, et al. Catheter ablation in patients with multiple and unstable ventricular tachycardias after myocardial infarction: short ablation lines guided by reentry circuit isthmuses and sinus rhythm mapping. *Circulation* 2001;104(6):664-669.
163. Calkins H, Epstein A, Packer D, Cooled RF Multi Center Investigators Group. et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease using cooled radiofrequency energy: results of a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(7):1905-1914.
164. Dalal D, Jain R, Tandri H, et al. Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(5):432-440.
165. Bogun F, Li YG, Groenefeld G, et al. Prevalence of a shared isthmus in postinfarction patients with pleiomorphic, hemodynamically tolerated ventricular tachycardias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13(3):237-241.
166. Ventura R, Klemm HU, Rostock T, et al. Stable and unstable ventricular tachycardias in patients with previous myocardial infarction: a clinically oriented strategy for catheter ablation. *Cardiology* 2008;109(1):52-61.



167. Della Bella P, Riva S, Fassini G, et al. Incidence and significance of pleomorphism in patients with postmyocardial infarction ventricular tachycardia: acute and long-term outcome of radiofrequency catheter ablation. *Eur Heart J* 2004;25(13):1127-1138.
168. Callans DJ, Ren JF, Narula N, et al. Effects of linear, irrigated-tip radiofrequency ablation in porcine healed anterior infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12(9):1037-1042.
169. Ciaccio EJ, Chow AW, Kaba RA, et al. Detection of the diastolic pathway, circuit morphology, and inducibility of human postinfarction ventricular tachycardia from mapping in sinus rhythm. *Heart Rhythm* 2008;5(7):981-991.
170. Arenal A, del Castillo S, Gonzalez-Torrecilla E, et al. Tachycardia-related channel in the scar tissue in patients with sustained monomorphic ventricular tachycardias: influence of the voltage scar definition. *Circulation* 2004;110(17):2568-2574.
171. Bogun F, Kim HM, Han J, et al. Comparison of mapping criteria for hemodynamically tolerated, postinfarction ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2006;3(1):20-26.
172. Borger van der Burg AE, de Groot NM, van Erven L, et al. Long-term follow-up after radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia: a successful approach? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13(5):417-423.
173. Strickberger SA, Knight BP, Michaud GF, Pelosi F, Morady F. Mapping and ablation of ventricular tachycardia guided by virtual electrograms using a noncontact, computerized mapping system. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(2):414-421.
174. Segal OR, Chow AW, Markides V, et al. Long-term results after ablation of infarct-related ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2005;2(5):474-482.
175. Reddy VY, Neuzil P, Taborsky M, Ruskin JN. Short-term results of substrate mapping and radiofrequency ablation of ischemic ventricular tachycardia using a saline-irrigated catheter. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(12):2228-2236.
176. Kottkamp H, Wetzel U, Schirdewahn P, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in remote myocardial infarction: substrate description guiding placement of individual linear lesions targeting noninducibility. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(7):675-681.
177. Kautzner J, Cihak R, Peichl P, Vancura V, Bytesnik J. Catheter ablation of ventricular tachycardia following myocardial infarction using three-dimensional electroanatomical mapping. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(1 Pt 2):342-347.
178. Arenal A, Glez-Torrecilla E, Ortiz M, et al. Ablation of electrograms with an isolated, delayed component as treatment of unmappable monomorphic ventricular tachycardias in patients with structural heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(1):81-92.
179. Klemm HU, Ventura R, Steven D, et al. Catheter ablation of multiple ventricular tachycardias after myocardial infarction guided by combined contact and noncontact mapping. *Circulation* 2007;115(21):2697-2704.
180. de Chillou C, Lacroix D, Klug D, et al. Isthmus characteristics of reentrant ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 2002;105(6):726-731.
181. Soejima K, Stevenson WG, Maisel WH, Sapp JL, Epstein LM. Electrically unexcitable scar mapping based on pacing threshold for identification of the reentry circuit isthmus: feasibility for guiding ventricular tachycardia ablation. *Circulation* 2002;106(13):1678-1683.
182. Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, et al. Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: the multicenter thermocool ventricular tachycardia ablation trial. *Circulation* 2008;118(25):2773-2782.
183. Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, et al. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias, developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm* 2009;6(6):886-933.
184. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2007;357(26):2657-2665.
185. Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, et al. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Europace* 2009;11(6):771-817.
186. Soejima K, Stevenson W, Sapp J, et al. Endocardial and epicardial radiofrequency ablation of ventricular. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(10):1834-1842.
187. Delacretaz E, Stevenson WG, Ellison KE, Maisel WH, Friedman PL. Mapping and radiofrequency catheter ablation of the three types of sustained monomorphic ventricular tachycardia in nonischemic heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11(1):11-17.
188. Anter E, Haqqani H, Callans DJ, Marchlinski F, Dixit S. Electrophysiologic and electroanatomic characterization of ventricular tachycardia to guide precise surgical ablation. *Heart Rhythm Soc* 2010;7(5S):S454.
189. Szumowski L, Sanders P, Walczak F, et al. Mapping and ablation of polymorphic ventricular tachycardia after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(8):1700-1706.

CAPÍTULO 22 Importancia de los desfibriladores-cardioversores implantables en la prevención primaria y secundaria de la muerte cardíaca súbita

Mark A. Wood y Kenneth A. Ellenbogen

Muerte cardíaca súbita

La muerte cardíaca súbita (MCS) sigue siendo un grave problema de salud, pese al descenso progresivo en la incidencia de la enfermedad arterial coronaria (EAC) en los últimos 50 años. Cada año fallecen por MCS cerca de 310.000 pacientes, es decir, la mitad de toda las muertes entre los casos de EAC.[1] Cerca del 80% de estos casos se asocian a una EAC de base; del 10 al 15%, a una miocardiopatía no isquémica, y un 5%, a enfermedades primarias de la conducción eléctrica.[2] La MCS se define como la muerte súbita e inesperada por una causa cardíaca en la primera hora desde el inicio de los síntomas cardíacos. Alrededor del 80% de estas muertes ocurren en el domicilio y en el 40% no hay testigos.[3,4] La tasa global de supervivencia hasta el alta hospitalaria en las paradas cardíacas extrahospitalarias de Norteamérica se aproxima al 8%, a pesar de la existencia de sistemas avanzados de respuesta frente a las emergencias.[4]

Cuando se examina el ritmo cardíaco en los primeros 4 min de una parada con testigos, en el 95% de las ocasiones hay fibrilación ventricular (FV), y en el 5%, asistolia.[5] A medida que el tiempo desde el colapso hasta el análisis del ritmo se alarga hasta 12 min, la FV aparece solo en el 71% de las ocasiones, mientras que la asistolia ocurre en el 29%. Así pues, el resultado de la reanimación depende críticamente del tiempo transcurrido desde la parada. Como no se ha demostrado que ningún antiarrítmico prevenga de manera llamativa la MCS y, dado que la supervivencia es mayor cuando la desfibrilación se aplica en los primeros 4 min de la parada, el desfibrilador-cardioversor implantable (DCI) supone una modalidad terapéutica poderosa para prevenir la muerte súbita. Sin embargo, los DCI son aparatos costosos y acarrean consecuencias duraderas para muchos pacientes. La identificación de los pacientes que mejoran con el DCI y de los que no lo hacen sigue siendo uno de los mayores desafíos clínicos actuales.

Aunque pueda definirse el perfil de paciente con un riesgo muy alto de muerte súbita, la mayoría de los que manifiestan MCS no encaja en este perfil.[6] De hecho, la MCS es la primera manifestación de cardiopatía en la mitad de las muertes repentinas. Por eso, aunque el riesgo anual máximo de muerte súbita se dé entre los enfermos diagnosticados con anterioridad de EAC, insuficiencia cardíaca o disfunción del ventrículo izquierdo (VI), si se mide por las cifras absolutas, este grupo de pacientes da cuenta tan solo de una minoría de las muertes por parada cardíaca (fig. 22-1).

Sistemas y tecnología de los desfibriladores-cardioversores implantables

El tamaño actual del generador de los DCI se ha reducido hasta 35 ml, frente a los 10 ml de los marcapasos. Los electrodos del DCI pueden ser transvenosos, epicárdicos o subcutáneos (fig. 22-2). El reconocimiento básico de las arritmias por el DCI exige que la frecuencia cardíaca detectada exceda del valor programable de corte durante el tiempo o el número de ciclos cardíacos prescritos. Para discriminar la taquicardia ventricular (TV) de la supraventricular (TSV) se puede aplicar un análisis adicional de la variación de la frecuencia de la taquicardia, la forma del electrograma o la relación entre el electrograma auricular y ventricular. Los tratamientos antiarrítmicos consisten en descargas de alto voltaje o estimulación antitaquicárdica. Todos los DCI actuales proporcionan estimulación ante la bradicardia. Los pacientes que precisan una gran energía desfibriladora pueden llevar una bobina (electrodo) subcutánea y, en esos momentos, se está diseñando un sistema DCI totalmente subcutáneo.[7] Hoy, los electrodos epicárdicos se limitan fundamentalmente a casos en los que fracasa la implantación de electrodos percutáneos para la resincronización. Si el enfermo muestra una contraindicación pasajera a la implantación del DCI o presenta un riesgo temporal de una arritmia ventricular, puede llevar un desfibrilador portátil durante semanas o meses (v. fig. 22-2). Se considera que los DCI son medios coste-efectivos y su coste oscila entre 40.000 y 60.000 dólares por año de vida salvado, según las estimaciones.[8]

Desfibriladores-cardioversores implantables para la prevención secundaria de la muerte súbita

La evidencia de que los DCI disminuyen las tasas de mortalidad entre las personas que han sobrevivido a una parada cardíaca proviene de tres estudios clínicos aleatorizados (tabla 22-1). En el estudio Antiarrhythmic Drug Versus Defibrillator (AVID) se observó un beneficio significativo de los DCI sobre la mortalidad, mientras que en el Cardiac Arrest Survival in Hamburg (CASH) y Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) se advirtió una tendencia no significativa al descenso de las tasas de mortalidad con los DCI.[9-11] Estos dos últimos estudios supuestamente no contaban con poder suficiente para detectar el beneficio sobre la mortalidad, pero ambos contribuyeron

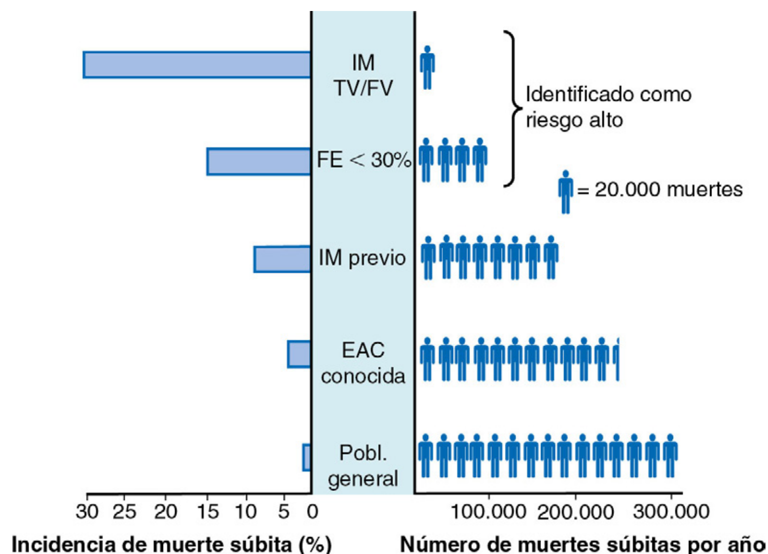


FIGURA 22-1 Incidencia porcentual *(a la izquierda)* y absoluta *(a la derecha)* de muerte súbita en EE. UU. según el perfil de riesgo. El riesgo estadístico máximo *(izquierda)* se da entre aquellos con antecedentes de taquicardia ventricular *(TV)* sostenida o fibrilación ventricular *(FV)* y una fracción de eyección ventricular izquierda *(FEVI)* < 30%. A pesar del riesgo estadístico bajo, los que sufren una enfermedad arterial coronaria *(EAC)* y los miembros de la población general, debido a su abrumador número, experimentan la mayoría de las muertes súbitas. *(Modificado de Myerberg RJ, Interian A, Mitrani RM, et al. Frequency of sudden cardiac death and profiles at risk.* Am J Cardiol *1997;80:10F-19F.)*

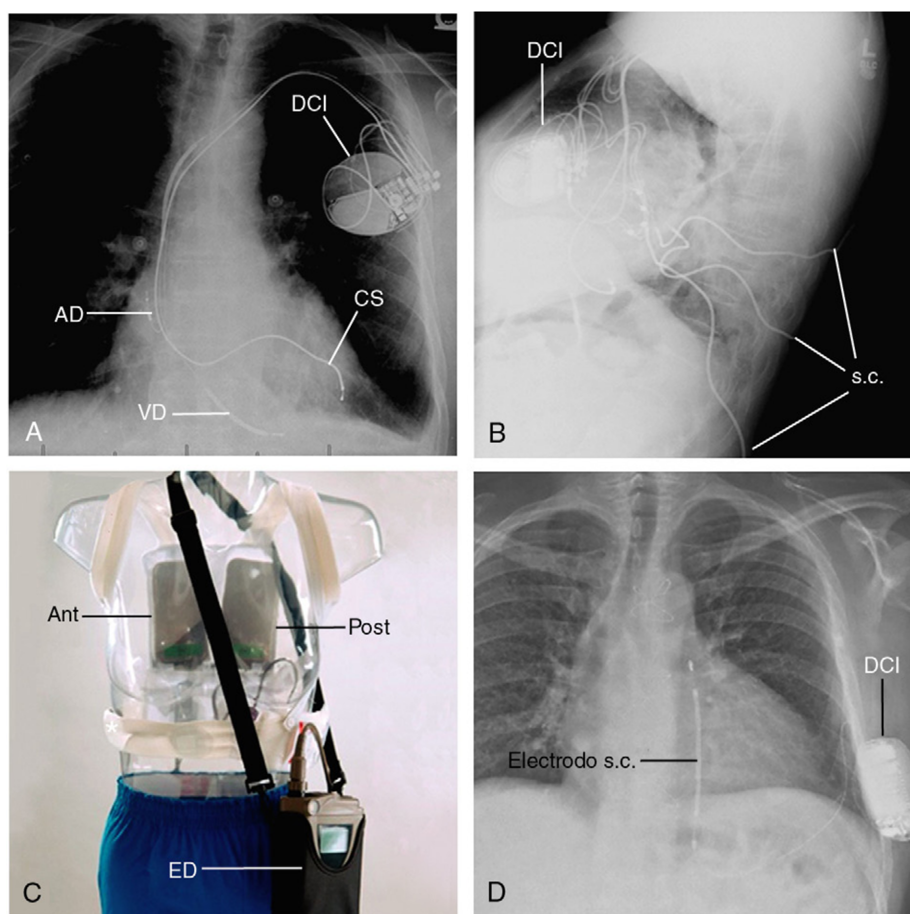


FIGURA 22-2 Sistemas de desfibrilador-cardioversor implantable (DCI). **A.** Radiografía anteroposterior de un DCI transvenoso para la resincronización cardíaca con generador *(DCI),* electrodo auricular derecho *(AD),* electrodo ventricular derecho *(VD)* y electrodo en el seno coronario *(CS).* **B.** Radiografía lateral de un DCI con una red subcutánea de electrodos *(SQ).* **C.** Desfibrilador externo portátil. Los electrodos anterior *(Ant)* y posterior *(Post)* de descarga, con forma de almohadilla, se incorporan a una malla. *ED,* equipo desfibrilador externo. **D.** Radiografía anteroposterior de todo el sistema DCI subcutáneo. Se muestra el electrodo de desfibrilación subcutánea con una ubicación paraesternal exterior *(electrodo s.c.).* (***B,*** *por cortesía de LifeVest, Inc.* ***D,*** *tomado de Bardy GH, Smith WM, Hood MA, et al. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator.* N Engl J Med *2010;363:36-44.)*

a elevar el número de muertes, según un metaanálisis de los tres estudios,[12] en parte por el seguimiento más largo de CASH y de CIDS, en comparación con AVID.[12] En este metaanálisis se detectó una reducción relativa y significativa, del 25%, en la tasa de mortalidad con los DCI frente al tratamiento con amiodarona (razón de riesgo instantáneo [HR]: 0,75; intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,64-0,87). El beneficio obedeció exclusivamente al descenso relativo del 50% en las muertes súbitas (HR: 0,5; IC al 95%: 0,34-0,62). El descenso absoluto de la mortalidad por todas las causas alcanzó un 7% (IC al 95%: 5-10%). Hubo que tratar con DCI a 15 pacientes para prevenir una muerte.

Desfibriladores-cardioversores implantables para la prevención primaria de la muerte cardíaca súbita

ESTUDIOS CLÍNICOS

Dado el éxito del tratamiento con DCI para la prevención secundaria de la MCS se han realizado numerosos estudios de intervención primaria entre pacientes con alto riesgo de arritmias ventriculares mortales que no habían sufrido ninguna parada (tabla 22-2). El rasgo común a estos estudios es la inclusión del descenso de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) en los criterios principales de inclusión que, de acuerdo con los estudios epidemiológicos, representa un elemento que predice

TABLA 22-1 Estudios para la prevención secundaria con desfibriladores-cardioversores implantables

ESTUDIO	PACIENTES (N)	SEGUIMIENTO	GRUPO DE PACIENTES	DISEÑO DEL ESTUDIO	VARIABLE PRINCIPAL	CONTROL DE LA MORTALIDAD*	MORTALIDAD CON DCI*	RR CON DCI	NNT*
AVID[9]	1.013	18 meses	Reanimación de FV o TV sostenida con síncope o TV sostenida más FE ≤ 40% y alteración hemodinámica	Aleatorizado, DCI frente a amiodarona	Mortalidad por todas las causas	24%	15,8%	0,73 ($P < 0,02$)	4,6
CIDS[10]	659	3 años	Reanimación de FV o TV o síncope no monitorizado	Aleatorizado, amiodarona frente a DCI	Mortalidad por todas las causas	21%	14,7%	0,7 ($P = 0,142$)	11
CASH[11]	228	57 meses	Parada cardíaca secundaria a FV o TV	Aleatorizado, DCI frente a amiodarona frente a metoprolol	Mortalidad por todas las causas	44%	36%	0,61 ($P = 0,2$)	5,6

*A los 2 años.
AVID, Antiarrhythmic Drug Versus Defibrillator; *CASH,* Cardiac Arrest Survival in Hamburg; *CIDS,* Canadian Implantable Defibrillator Study; *DCI,* desfibrilador-cardioversor implantable; *FE,* fracción de eyección; *FV,* fibrilación ventricular; *NNT,* número de casos que es necesario tratar para prevenir una muerte; *RR,* riesgo relativo; *TV,* taquicardia ventricular.

poderosamente la tasa total de mortalidad y la MCS. Los pacientes con una miocardiopatía asociada al infarto fueron, inicialmente, objeto de los estudios con DCI, dado el riesgo conocido de MCS en esta población. En estos estudios se incluyó a pacientes con una FEVI reducida, que habían recibido el DCI tarde, en relación con el infarto de miocardio (IM).[13-15] En estos tres estudios se halló un efecto beneficioso de la implantación profiláctica de los DCI, con una HR de la mortalidad total de 0,46 a 0,73. La evidencia del efecto beneficioso de la prevención primaria es mayor en la cohorte de pacientes con miocardiopatía isquémica que recibió los DCI en una fase tardía después del IM. Los enfermos con una FEVI reducida que recibieron los DCI poco después (<40 días) del IM (Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial [DINAMIT] e Insulin Resistance Intervention After Stroke [IRIS] Trial) o aquellos con una FEVI reducida sometidos a revascularización quirúrgica (injerto de derivación arterial coronaria [IDAC][16-18]) no mostraron ningún beneficio en los estudios controlados. En estas investigaciones, las tasas menores de muerte súbita se vieron anuladas por las tasas más altas de muerte no súbita de los enfermos que portaban DCI. En dos estudios muy pequeños, los pacientes con una FEVI reducida y miocardiopatía no isquémica tampoco se beneficiaron de la profilaxis con DCI (Cardiomyopathy Trial [CAT] y Amiodarone Versus Implantable Cardioverter-Defibrillator Trial [AMIOVIRT]).[19,20] En el estudio bastante más amplio Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) sobre enfermos con miocardiopatía no isquémica se encontró una fuerte tendencia a la mejora de la tasa total de mortalidad en estos casos (riesgo relativo [RR]: 0,65; IC al 95%: 0,4 a 1,06; $P = 0,08$).[21] En el estudio de prevención primaria más grande, donde se reclutó a pacientes con miocardiopatía isquémica y no isquémica, el Sudden Cardiac Death-Heart Failure Trial (MCS-HeFT) sobre 2.521 enfermos, la implantación del DCI a todos los pacientes, tanto en el análisis combinado como de los subgrupos isquémico y no isquémico, resultó beneficiosa (fig. 22-3).[22] A pesar de que la tasa total de mortalidad (como variable principal) de los enfermos con miocardiopatía no isquémica que recibieron profilaxis primaria con DCI no ha experimentado un descenso estadísticamente significativo en ningún estudio aislado, se considera que estos dispositivos ayudan a esta cohorte de pacientes, a juzgar por el peso total de los resultados obtenido en los diferentes estudios citados.

Estratificación del riesgo de muerte cardíaca súbita

El tratamiento con DCI es costoso y acarrea consecuencias a largo plazo. Los criterios ideales de selección de los pacientes permitirían reconocer a aquellos con alto riesgo de arritmias malignas *y* descartar a los que menos se benefician de los DCI, dado el bajo riesgo de MCS o de muerte por una causa diferente de la arritmia. Todas las variables examinadas hasta la fecha han arrojado un valor predictivo positivo limitado de la MCS. En la actualidad, para implantar el DCI no se exige ningún factor de riesgo, aparte del descenso de la fracción de eyección. Las medidas siguientes de estratificación del riesgo son las que más atención han recibido (tabla 22-3).

FRACCIÓN DE EYECCIÓN

El riesgo de MCS y de mortalidad total aumenta llamativamente cuando la fracción de eyección (FE) desciende por debajo del 40%. A medida que baja todavía más la FE, el riesgo relativo de muerte cardíaca no súbita sobrepasa el de la MCS; así como la FE predice mucho la mortalidad total, su sensibilidad para la MCS es escasa, y varía entre el 22 y el 72% en los estudios clínicos.[23-25] Además, los pacientes con factores adicionales de riesgo para la MCS, pero con una FE comprendida entre el 30 y el 40%, presentan tasas de MCS superiores a aquellos con FE más bajas únicamente. Dos tercios de los que sufren MCS tienen una FE normal o casi normal[26] y todavía no se ha diseñado ninguna estrategia para cribar a estos pacientes y aplicar la profilaxis.[24]

ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS

Las arritmias ventriculares sostenidas inducibles podrían identificar a los pacientes que corren un riesgo entre 2 y 15 veces mayor de MCS después del IM.[24] En muchos estudios, el riesgo absoluto de MCS sigue siendo inaceptable incluso entre los pacientes con arritmias no inducibles.[13,23] La sensibilidad y la especificidad del estudio electrofisiológico es bastante baja en los casos de miocardiopatía no isquémica.

ARRITMIAS VENTRICULARES NO SOSTENIDAS

Las arritmias ventriculares no sostenidas ocurren con frecuencia entre los pacientes con una FE reducida. Este hallazgo posee una especificidad limitada para predecir la utilidad de los DCI.[23] La duración de las arritmias no sostenidas no influye en los resultados.[24]

ELECTROCARDIOGRAMA CON PROMEDIACIÓN DE LA SEÑAL

El electrocardiograma (ECG) con promediación de la señal posee un valor predictivo positivo escaso y los resultados anómalos de la prueba pueden revertir, en función del tiempo transcurrido después del infarto agudo de miocardio.[27] Los resultados también difieren según la localización del infarto y la permeabilidad del vaso relacionado con el infarto o en caso de miocardiopatía no isquémica.

ONDA T ALTERNANTE

En muchos estudios se ha comprobado su alto valor predictivo negativo de episodios de arritmia y su reducido valor predictivo positivo.[28] Esta prueba ofrece resultados inciertos hasta en un tercio de las ocasiones. Según algunos estudios recientes, la onda T alternante (microvoltaje) carece, como prueba aislada, de utilidad para estratificar a los pacientes aspirantes al DCI.[29,30]

FUNCIÓN AUTÓNOMA

Se han investigado multitud de medidas de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Es posible que la variabilidad de la frecuencia cardíaca



TABLA 22-2 Estudios para la prevención primaria con desfibriladores-cardioversores implantables

ESTUDIO	PACIENTES (N)	SEGUIMIENTO	GRUPO DE PACIENTES	DISEÑO DEL ESTUDIO	VARIABLE PRINCIPAL	RR (IC AL 95%) CON DCI	NNT
MADIT[15]	1.232	20 meses	Clase I-II de NYHA, FEVI ≤ 30% post-IM	Aleatorizado, DCI frente a ningún DCI	Mortalidad por todas las causas	0,69 (0,51-0,93), $P = 0{,}016$; 0,74 tras un seguimiento ampliado hasta 7,6 años	8 a 20 meses
AMIOVIRT[20]	103	2 años	Miocardiopatía no isquémica y TV sostenida	Aleatorizado, amiodarona frente a DCI	Mortalidad total	Detenido por futilidad	
CAT[19]	104	5,5 años	Miocardiopatía dilatada y FEVI ≤ 30%	Aleatorizado, DCI frente a ningún DCI	Mortalidad por todas las causas	Ninguna diferencia entre los grupos	
DEFINITE[21]	458	29 meses	Miocardiopatía no isquémica, FEVI < 36%, antecedentes de insuficiencia cardíaca y >10 extrasístoles ventriculares/h o TV no sostenida	Aleatorizado, DCI frente a ningún DCI	Mortalidad por todas las causas	0,65 (0,4-1,06), $P = 0{,}08$	24
MCS-HeFT[22]	2.521	45,5 meses	Clase II-III de NYHA y FE ≤ 35%, cardiopatía isquémica o no isquémica	Aleatorizado, DCI frente a amiodarona frente a placebo	Mortalidad por todas las causas	0,77 (0,62-0,96), $P = 0{,}007$); descenso absoluto de la mortalidad de 7,2%	14
DINAMIT[16]	674	30 meses	6-40 días después de IM, con FE ≤ 35% y disminución de la variabilidad en la frecuencia cardíaca o elevación de la frecuencia cardíaca en reposo	Aleatorizado, DCI o ningún DCI < 40 días después de IM	Mortalidad por todas las causas	1,08 (0,76-1,55), $P = 0{,}66$	
IRIS[17]	898	37 meses	5-31 días después de IM, FE ≤ 40%, TV no sostenida, o frecuencia cardíaca > 90 lpm	Aleatorizado, DCI frente a ningún DCI < 31 días después de IM	Mortalidad por todas las causas	1,04 (0,81-1,35), $P = 0{,}78$	
MADIT[14]	196	27 meses	Clase I-II de NYHA, antecedentes de IM, FEVI ≤ 35%, TV no sostenida y TV inducible que no se aborta con procainamida	Aleatorizado, DCI frente al mejor tratamiento conservador (amiodarona en el 74% de los casos)	Mortalidad por todas las causas	0,46 (0,26-0,82), $P = 0{,}009$	2
MUSTT[13]	704	39 meses	IM previo, FEVI ≤ 40% y TV sostenible inducible	Aleatorizado, tratamiento conservador frente a tratamiento guiado por EEF (el 58% recibe DCI)	Parada cardíaca o muerte por arritmia	0,73 (0,53-0,99), $P < 0{,}004$	2,5
CDAC-Patch[18]	900	2,7 años	FEVI ≤ 35% con SAECG anómalo y DAC programada	Aleatorizado, DCI epicárdico o ningún DCI	Mortalidad por todas las causas	1,07 (0,81-1,42), $P = 0{,}64$	

AMIOVIRT, Amiodarone Versus Implantable Cardioverter-Defibrillator Trial; *CAT,* Cardiomyopathy Trial; *DAC,* derivación arterial coronaria; *DCI,* desfibrilador-cardioversor implantable; *DEFINITE,* Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation; *DINAMIT,* Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial; *EEF,* estudio electrofisiológico; *FEVI,* fracción de eyección ventricular izquierda; *IC,* intervalo de confianza; *IM,* infarto de miocardio; *IRIS,* Insulin Resistance After Stroke; *MADIT,* Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial; *MCS-HeFT,* Sudden Cardiac Death-Heart Failure Trial; *MUSTT,* Multicenter Unsustained Tachycardia Trial; *NNT,* número de casos que es necesario tratar para prevenir una muerte; *NYHA,* New York Heart Association; *RR,* riesgo relativo; *SAECG,* electrocardiograma con promediación de la señal; *TV,* taquicardia ventricular.

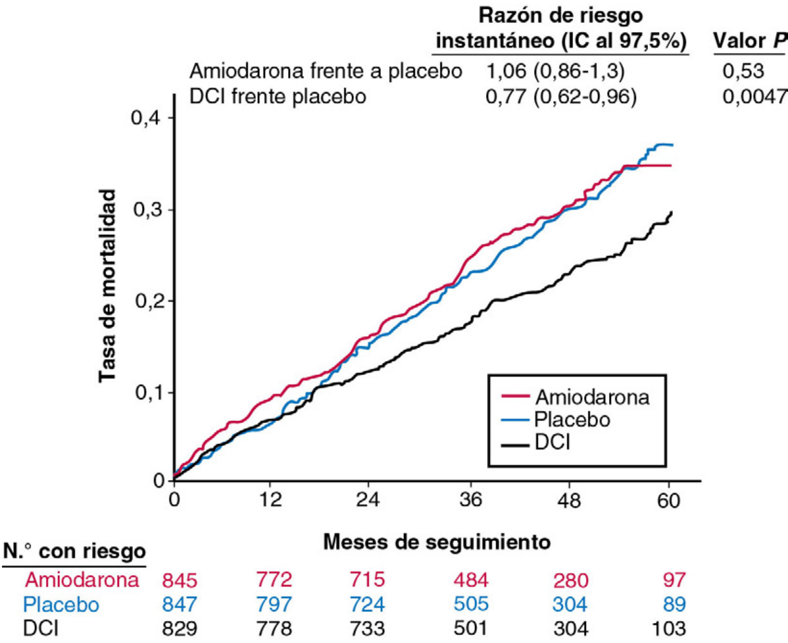


FIGURA 22-3 Curvas de supervivencia total de los pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con amiodarona, placebo o un desfibrilador-cardioversor implantable (DCI) para la prevención primaria de la muerte súbita en Sudden Cardiac Death-Heart Failure Trial (MCS-HeFT). *IC,* intervalo de confianza. *(Tomado de Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure.* N Engl J Med *2005;352:225-237.)*

TABLA 22-3 Estratificación del riesgo de muerte cardíaca súbita

VARIABLE	MEDIDA CRÍTICA	VPP	VPN	COMENTARIO	REFERENCIA(S) CLAVE
FEVI	FEVI < 30-40%	10%	75%	Para TV después de IM	13,14,15
Estudio electrofisiológico	TVMM inducible > 15 a 30 s o necesidad de CCC o TVPM sostenida con 1 o 2 estímulos extra	11%	95%	Pacientes con EAC, utilidad del EEF para pacientes con miocardiopatía isquémica, seguimiento limitado de 1 año	13
Taquicardia ventricular no sostenida	10 extrasístoles ventriculares/h	19%	94%	Para TV después de IM	13
ECG con promediación de la señal	QRS filtrado > 120 ms; RMS40 < 20 µV o LAS40 > 38 ms	17%	96%	Pacientes después de IM	27
Onda T alternante	>1 con V_{alt} ≥ 1,9 para una frecuencia cardíaca < 110 lpm	9%	95%	Implantación de DCI en pacientes con EAC	30
Pendiente del barorreflejo	<3 ms/mmHg	21%	95%	Estado post-IM	31
Variabilidad de la frecuencia cardíaca		22%	91%		
Carga de la cicatriz ventricular	Presencia o extensión del realce miocárdico tardío	Razón de riesgo instantáneo: 5,2		Miocardiopatía no isquémica	32

CCC, cardioversión con corriente continua; *DCI,* desfibrilador-cardioversor implantable; *EAC,* enfermedad arterial coronaria; *ECG,* electrocardiograma; *EEF,* estudio electrofisiológico; *FEVI,* fracción de eyección ventricular izquierda; *IM,* infarto de miocardio; *LAS40,* duración de la señal de baja amplitud < 40 µV; *RMS40,* media cuadrática del voltaje a los 40 ms; *TV,* taquicardia ventricular; *TVMM,* taquicardia ventricular monomorfa; *TVPM,* taquicardia ventricular polimorfa; V_{alt}, amplitud alternante; *VPN,* valor predictivo negativo; *VPP,* valor predictivo positivo.

prediga mejor la muerte no arrítmica que la arrítmica.[27] La sensibilidad de los barorreceptores acarrea un valor predictivo positivo bastante bajo para detectar el riesgo de TV después del IM.[31]

CARGA DE LA CICATRIZ VENTRICULAR IZQUIERDA

La presencia y extensión de realce miocárdico tardío en la resonancia magnética (RM) se ha correlacionado con el riesgo de MCS y de arritmias ventriculares entre los enfermos con miocardiopatía dilatada.[32]

PRUEBAS GENÉTICAS

La aparición de MCS en uno de los progenitores incrementa el riesgo de MCS en un 80% y si la MCS se da en ambos, el riesgo de muerte súbita se multiplica por nueve.[33] Las variantes comunes en los genes de los canales del sodio y del potasio se asocian con MCS.[34] En el futuro, es posible que las pruebas genéticas permitan estratificar el riesgo de muerte súbita.

Hay muchos factores –como la TV inducible, la frecuencia cardíaca, la duración del QRS y la FE– que predicen la MCS y poseen efectos interactivos. Así, en un enfermo con insuficiencia cardíaca, el bloqueo de rama izquierda (BRI) y una FEVI del 35% comportan un mayor riesgo de MCS que la ausencia de insuficiencia cardíaca y un complejo QRS ancho asociado a una FE inferior al 30%.[24] De cualquier modo, aparte de la FEVI, no se ha impuesto ninguna medida aislada que mejore los criterios de inclusión para la implantación del DCI como profilaxis primaria. Algunas medidas predicen la mortalidad total, pero ninguna augura de manera adecuada la muerte por arritmia; por eso, no se han incorporado a la asistencia clínica sistemática. La utilidad de estos factores de riesgo probablemente resulte máxima cuando se incorpora su valor predictivo negativo. En teoría, las combinaciones de estas medidas podrían reducir la implantación de los DCI en más del 50%, al descartar a los pacientes con muy bajo riesgo de MCS.[31] Así, la combinación de un resultado no positivo en el estudio de la onda T alternante más una prueba electrofisiológica negativa se asoció con una tasa de episodios de arritmia del 2,3% en 1 año en el estudio Alternans Before Cardioverter Defibrillator (ABCD).[30] Se ha elaborado además un modelo que predice el modo de muerte de los pacientes con insuficiencia cardíaca según ciertas variables clínicas comunes.[35] Aquellos con un índice más bajo presentan una incidencia de MCS de 3,8 por 100 personas-año frente a la cifra de 24,9 por 100 personas-año del grupo con la puntuación más alta. Uno de los retos científicos y éticos que debe resolverse es el límite inferior y aceptable de riesgo que descarta al enfermo para la implantación del desfibrilador-cardioversor.

Comorbilidad y beneficio de los desfibriladores-cardioversores implantables

Los pacientes con enfermedades asociadas graves han sido descartados de los estudios aleatorizados fundamentales sobre los DCI. Las guías actuales de implantación no especifican ninguna enfermedad asociada que contraindique el DCI, salvo que se prevea una supervivencia inferior a 1 año. Por esta razón, las cohortes poblacionales de pacientes con DCI podrían diferir mucho de las de los estudios controlados: hasta un 80% de pacientes con cardiopatía isquémica, un 60% con insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la New York Heart Association, un 50% con nefropatía, un 8% con accidente cerebrovascular y un 3% con cáncer.[36,37] Los factores asociados mejor estudiados, que podrían influir en los beneficios de los DCI, son la edad, la enfermedad renal y la insuficiencia cardíaca.

EDAD

La edad, por sí sola, no supone ninguna contraindicación del DCI, si bien el 30% de los enfermos que reciben DCI tienen entre 70 y 79 años, y el 12% son octogenarios.[38] Conforme avanza la edad, el riesgo anual de MCS y de mortalidad total aumenta, pero la mortalidad total se eleva con una frecuencia mayor.[39] De todas maneras, la mediana de supervivencia de los octogenarios tratados con DCI es de 3,6 años (IC al 95%: 2,3 a 4,9), valor en principio aceptable desde el punto de vista clínico y del coste-efectividad.[40] Los pacientes mayores con una FEVI inferior al 20% o con enfermedad renal grave suelen experimentar muchos menos beneficios con los DCI.[41] Como ocurre con todos los pacientes, las recomendaciones para implantar los desfibriladores-cardioversores deben personalizarse con cuidado entre las personas de edad avanzada.

ENFERMEDAD RENAL

La disfunción renal es un elemento que predice poderosamente la muerte en la población con DCI. En los estudios retrospectivos se ha comprobado que la disfunción renal progresiva reduce las ventajas de los DCI. En el estudio Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II, los pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) menor de 35 ml/min/1,74 m^2 no mejoraron con los DCI, en comparación con los enfermos que habían recibido un tratamiento conservador.[42] Aunque los enfermos dializados (hemodiálisis y diálisis peritoneal) presenten tasas anuales de mortalidad de hasta el 21% y pese a que el 26% de todas las muertes sean repentinas, las ventajas de la prevención primaria con los DCI son mucho menores en estos casos que cuando no existe una nefropatía grave.[43,44] No está claro si se obtiene algún beneficio, ya que no existen estudios aleatorizados y comparativos entre los DCI y la ausencia de DCI en enfermos dializados. Como medida secundaria de prevención, los DCI reducen hasta en un 42% la tasa total de mortalidad de pacientes dializados y cuidadosamente seleccionados.[43] En un análisis reciente sobre las muertes por arritmia y por otras causas de más de 3.000 enfermos con nefropatía crónica se observó que las ventajas de los DCI para aquellos con una enfermedad más avanzada se hallaban limitadas por el predominio de la muerte no arrítmica.[45]

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Entre los pacientes con insuficiencia cardíaca de las categorías II y III, reclutados en los estudios clínicos, aquellos con valores más bajos de FEVI generalmente obtuvieron el máximo beneficio tras la prevención primaria con los DCI.[46,47] El valor liminal de FEVI, por debajo del cual resulta fútil la implantación del desfibrilador-cardioversor, no se conoce todavía, pero la insuficiencia cardíaca de clase IV constituye una contraindicación para los DCI (sin tratamiento de resincronización cardíaca [TRC]), salvo que se prevea un trasplante de corazón («puente» hacia el trasplante).

EFECTOS DE LA COMORBILIDAD MÚLTIPLE

La comorbilidad múltiple se ha examinado para reconocer a los pacientes con mayor riesgo de muerte temprana tras la implantación del DCI. Los factores de riesgo para la mortalidad entre los pacientes que reciben prevención primaria con DCI son una edad superior a 70 años, insuficiencia cardíaca de clase II o superior, la fibrilación, un complejo QRS superior a 0,12 s y un nitrógeno ureico en sangre (BUN) mayor de 26 mg/dl.[48] Los pacientes sin factores de riesgo o aquellos con un riesgo altísimo de mortalidad total (creatinina sérica ≥ 2,5 mg/dl) no obtuvieron ningún beneficio de la prevención primaria con DCI, en comparación con los que habían recibido tratamiento conservador (fig. 22-4).[48] Estos datos indican que algunos grupos de pacientes se encuentran demasiado bien o demasiado mal para mejorar con los DCI. No obstante, estos hallazgos no se han incorporado a las guías formales. Las recomendaciones sobre la implantación de los desfibriladores-cardioversores se deben personalizar con mucho cuidado en ambos extremos del riesgo de comorbilidad.

Desfibriladores-cardioversores implantables para la resincronización cardíaca

Las indicaciones para la implantación del desfibrilador como TRC comprenden las indicaciones anteriores asociadas con una FEVI del 35% o menos, la insuficiencia cardíaca congestiva de clase III o IV a pesar de un tratamiento farmacológico óptimo y un QRS de más de 120 ms.[49] Los pacientes con un BRI, una miocardiopatía no isquémica y un QRS de más de 150 ms son los que responden mejor, en principio. El TRC mejora los síntomas de insuficiencia cardíaca del 70% de los pacientes con un QRS prolongado (>120 ms).[49] En el estudio Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION), la implantación de un desfibrilador para la resincronización cardíaca redujo en un 36% la mortalidad por todas las causas, en comparación con el tratamiento farmacológico óptimo (tabla 22-4, fig. 22-5).[50] El subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca de clase IV de este estudio mostró un descenso de la muerte súbita, pero no de la mortalidad total, en comparación con los enfermos tratados con marcapasos resincronizadores o solo con medicamentos.[51] En el estudio MADIT with Cardiac Resynchronization Therapy trial (MADIT-CRT) se observó un descenso de la variable combinada de muerte o ingreso por insuficiencia cardíaca con la TRC, en comparación con los DCI sin TRC, pero ninguna ventaja sobre la tasa de mortalidad aislada con el dispositivo para TRC.[52] En el estudio Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT) se observó una mejora de la supervivencia y de las tasas de ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca entre los pacientes que habían recibido DCI para la TRC, en comparación con los DCI convencionales.[53] En el estudio MADIT-CRT, los pacientes con insuficiencia cardíaca de clase I y II, que presentaban BRI, un QRS superior a 130 ms y una FEVI menor del 30% experimentaron una evolución más favorable.[52]

Guías para la implantación de los desfibriladores-cardioversores

En el cuadro 22-1 se ofrecen las guías para la implantación del DCI de ACC/AHA/ESC de 2008, que se resumen en la figura 22-6.[49]

INDICACIONES DE CLASE I

Las indicaciones de clase I para la prevención secundaria con DCI son la MCS, las arritmias ventriculares con inestabilidad hemodinámica o el síncope inexplicable con disfunción del VI y arritmias ventriculares inducibles de causa no reversible.

Las indicaciones de clase I para la prevención primaria con DCI en casos de miocardiopatía isquémica comprenden una FEVI del 35% o menos con insuficiencia cardíaca de clase II o III más de 40 días después del infarto o una FEVI del 30% o menos con insuficiencia cardíaca de clase I más de 40 días después del infarto. Además, las arritmias ventriculares sostenidas inducibles de pacientes con TV espontánea no sostenida, FEVI inferior al 40% y antecedentes de IM representan una indicación de clase I para los DCI.

Las indicaciones de clase I para la implantación de los DCI entre pacientes con miocardiopatía no isquémica abarcan una FEVI del 35% o menos con insuficiencia cardíaca de clase II o III. La presencia de insuficiencia cardíaca de clase I en estos casos constituye una indicación de clase IIb. Para el reembolso es necesario que los pacientes sin isquemia muestren una FE persistentemente baja después de 3 a 9 meses de tratamiento farmacológico.

INDICACIONES DE CLASE II

La implantación del DCI se considera razonable (indicación de clase II) para pacientes con cardiopatía no isquémica y síncope inexplicable, enfermedad primaria del sistema de conducción, cardiopatía familiar o sarcoidosis cardíaca con factores específicos de riesgo para la MCS.

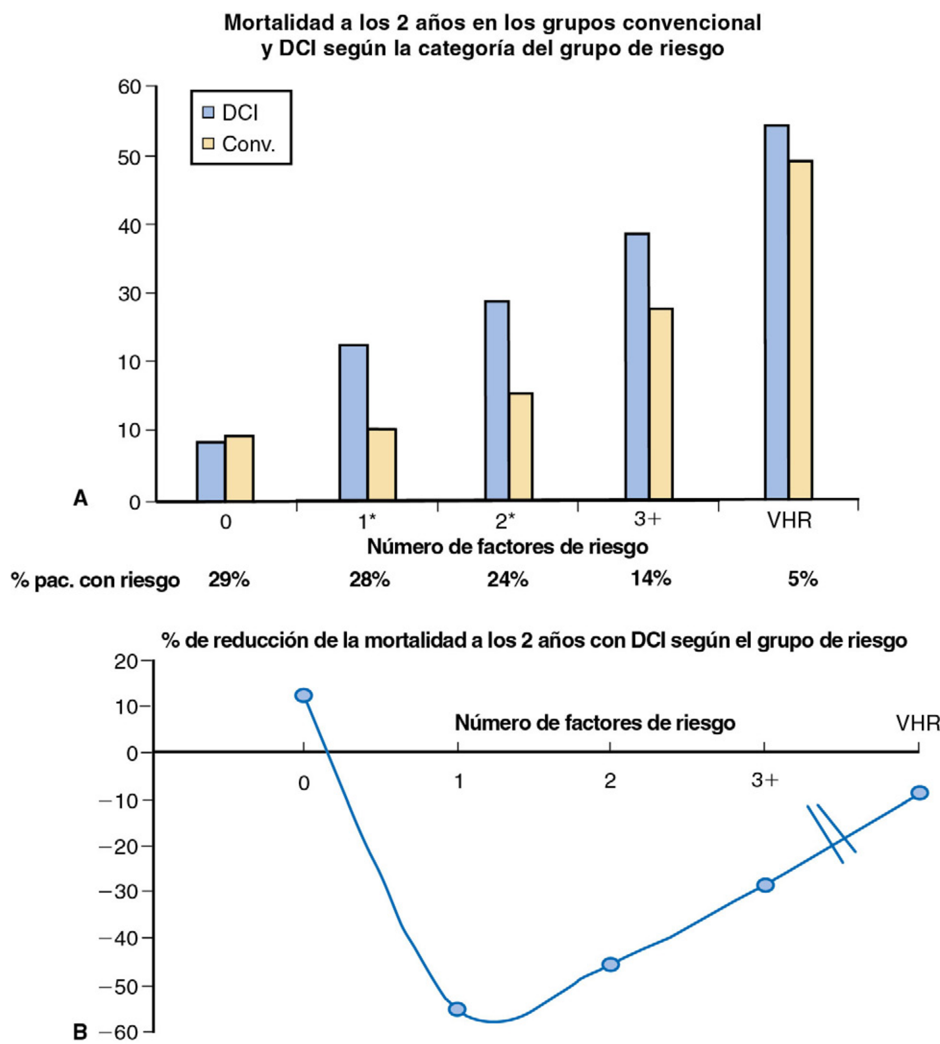


FIGURA 22-4 **A.** Tasa de mortalidad a los 2 años de pacientes tratados con desfibrilador-cardioversor implantable *(DCI)* frente al tratamiento conservador convencional exclusivo *(Conv.)*, en función del número de enfermedades asociadas, en el estudio Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II). Los cinco factores clínicos evaluados fueron una categoría funcional de la New York Hospital Association superior a II, una edad mayor de 70 años, un nitrógeno ureico en sangre de más de 26 mg/dl, un QRS de más de 120 ms y la fibrilación auricular. *$P < 0{,}05$ DCI frente al tratamiento convencional. **B.** Reducción correspondiente del riesgo de mortalidad a los 2 años con DCI, según el número de factores de riesgo. Se observa que, en los extremos del margen de cada factor de riesgo, el DCI no modifica la tasa de mortalidad, lo que hace pensar que ciertos grupos de pacientes se encuentran demasiado bien o demasiado enfermos para beneficiarse del tratamiento con DCI. *VHR,* riesgo altísimo.

TABLA 22-4 Algunos estudios de tratamiento de resincronización con desfibriladores-cardioversores implantables

ESTUDIO	PACIENTES (N)	SEGUIMIENTO	GRUPO DE PACIENTES Y DISEÑO DEL ESTUDIO	VARIABLE PRINCIPAL	RESULTADOS
COMPANION[50]	1.520	12 meses	ICC de clase III-IV de NYHA, QRS > 120 ms, FE < 35% TRC-DCI frente al tratamiento conservador únicamente TRC con marcapasos frente al tratamiento conservador Variable secundaria: mortalidad total TRC-DCI frente al tratamiento conservador TRC con marcapasos frente al tratamiento conservador	Mortalidad por todas las causas o ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca	RR: 0,8; IC al 95%: 0,68-0,95; $P = 0{,}01$ RR: 0,81; IC al 95%: 0,69-0,96; $P = 0{,}14$ RR: 0,64; IC al 95%: 0,48-0,86; $P = 0{,}003$ RR: 0,76; IC al 95%: 0,58-1,01; $P = 0{,}59$; NNT = 5
MADIT-CRT[52]	1.820	30 meses	Clase I-II de NYHA y QRS ≥ 130 ms, DCI frente a TRC-DCI	Mortalidad por todas las causas o episodio de insuficiencia cardíaca	Para TRC-DCI: RR: 0,34; IC al 95%: 0,52-0,84; $P = 0{,}001$ Impulsado por los episodios de insuficiencia cardíaca, pero ningún beneficio de TRC frente a TRC-D sobre la mortalidad únicamente
RAFT[53]	1.798	40 meses	Clase II-III de NYHA y QRS ≥ 120 ms, DCI frente a TRC-DCI	Mortalidad por todas las causas	Para TRC-DCI: RR: 0,75; IC al 95%: 0,64-0,87; $P < 0{,}001$

COMPANION, Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure; *DCI,* desfibrilador-cardioversor implantable; *IC,* intervalo de confianza; *ICC,* insuficiencia cardíaca congestiva; *MADIT-CRT,* Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Cardiac Resynchronization Therapy; *NNT,* número de casos que es necesario tratar para prevenir una muerte; *NYHA,* New York Heart Association; *RAFT,* Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial; RR, riesgo relativo; *TRC,* tratamiento de resincronización cardíaca; *TRC-D,* TRC-desfibrilación.

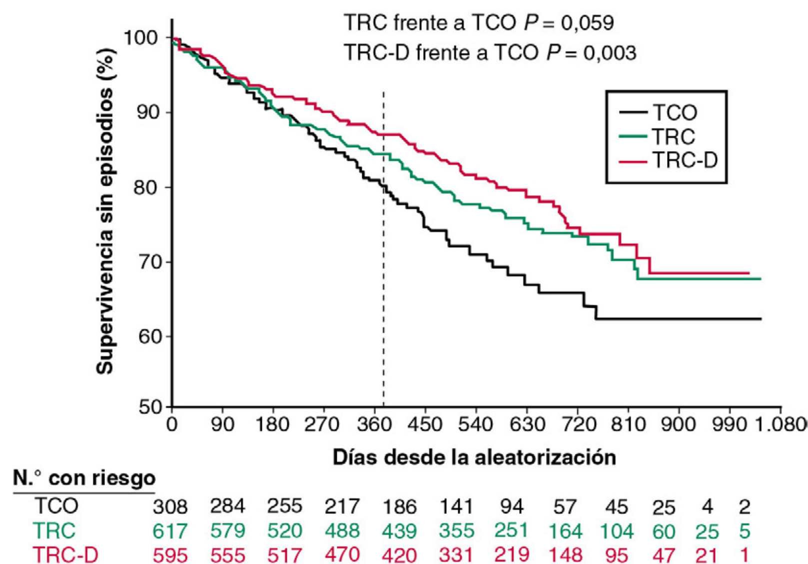


FIGURA 22-5 Curvas totales de supervivencia de pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con desfibriladores-cardioversores implantables para la resincronización cardíaca *(TRC-D),* marcapasos de resincronización cardíaca sin desfibrilador *(TRC)* o tratamiento conservador óptimo *(TCO)* únicamente para la prevención primaria de la muerte súbita en el estudio Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION). La variable se determinó a los 12 meses del seguimiento *(línea discontinua). (Tomado de Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced heart failure.* N Engl J Med *2004:350:2140-2150.)*

Cuadro 22-1 Indicaciones para la implantación del desfibrilador-cardioversor de la ACC/AHA/ESC/HRS de 2008

Clase I

1. Pacientes que sobreviven a una parada cardíaca producida por FV o por una TV sostenida con inestabilidad hemodinámica, después de evaluar la causa del episodio y descartar causas totalmente reversibles *(peso de la evidencia: A).*
2. Pacientes con cardiopatía estructural y TV sostenida espontánea, tanto si presentan estabilidad hemodinámica como si no *(peso de la evidencia: B).*
3. Pacientes con síncope de origen no filiado y TV sostenida con repercusión hemodinámica significativa o FV inducida en el estudio electrofisiológico *(peso de la evidencia: B).*
4. Pacientes con FEVI $< 35\%$ secundaria a un IM previo, ocurrido por lo menos 40 días antes, y con una clase funcional II o III de NYHA *(peso de la evidencia: A).*
5. Pacientes con MCD no isquémica, una FEVI $\leq 35\%$ y una categoría funcional II o III de NYHA *(peso de la evidencia: B).*
6. Pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo secundaria a IM, ocurrido por lo menos 40 días antes, con FEVI $< 30\%$ y en categoría funcional I de NYHA *(peso de la evidencia: A).*
7. Pacientes con TV no sostenida secundaria a IM previo, FEVI $< 40\%$ y FV o TV sostenida inducibles en el estudio electrofisiológico *(peso de la evidencia: B).*

Clase IIA

1. Pacientes con síncope no filiado, disfunción importante del ventrículo izquierdo y MCD no isquémica *(peso de la evidencia: C).*
2. Pacientes con TV sostenida y función ventricular normal o casi normal *(peso de la evidencia: C).*
3. Pacientes con MCH y ≥ 1 factor de riesgo importante para MCS *(peso de la evidencia: C).*
4. Pacientes con D/MCAVD para prevenir la MCS si presentan ≥ 1 factor de riesgo para MCS *(peso de la evidencia: C).*
5. Pacientes con síndrome de QT largo que experimentan síncopes y/o TV durante el tratamiento β-bloqueante, para reducir la MCS *(peso de la evidencia: B).*
6. Pacientes no hospitalizados en espera de trasplante de corazón *(peso de la evidencia: C).*
7. Pacientes con síndrome de Brugada que han sufrido un síncope *(peso de la evidencia: C).*
8. Pacientes con síndrome de Brugada que han sufrido un síncope con TV confirmada que no ha producido una parada cardíaca *(peso de la evidencia: C).*
9. Pacientes con TV polimorfa catecolaminérgica que sufren síncopes o TV sostenida confirmada durante el tratamiento β-bloqueante *(peso de la evidencia: C).*
10. Pacientes con sarcoidosis cardíaca, miocarditis de células gigantes o enfermedad de Chagas *(peso de la evidencia: C).*

Clase IIB

1. Pacientes con cardiopatía no isquémica, una FEVI $\leq 35\%$ y categoría funcional I de NYHA *(peso de la evidencia: C).*
2. Pacientes con síndrome de QT largo y factores de riesgo para la MCS *(peso de la evidencia: B).*
3. Pacientes con síncope y cardiopatía estructural avanzada, si las pruebas invasivas y no invasivas no revelan ninguna causa *(peso de la evidencia: C).*
4. Pacientes con miocardiopatía familiar asociada a muerte cardíaca súbita *(peso de la evidencia: C).*
5. Pacientes con ventrículo izquierdo no compactado *(peso de la evidencia: C).*

Clase III

1. El tratamiento con DCI no está indicado para los pacientes sin unas expectativas razonables de supervivencia con un estado funcional aceptable durante por lo menos 1 año, aun cuando cumplan los criterios de implantación de DCI especificados en las recomendaciones de las clases I, IIa y IIb *(peso de la evidencia: C).*
2. El tratamiento con DCI no está indicado para los pacientes con TV o FV incesantes *(peso de la evidencia: C).*
3. El tratamiento con DCI no está indicado para los pacientes con trastornos psiquiátricos importantes que pudieran empeorar tras la implantación del dispositivo o impedir una revisión sistemática *(peso de la evidencia: C).*
4. El tratamiento con DCI no está indicado para los pacientes con una insuficiencia cardíaca congestiva en clase IV de NYHA, refractaria al tratamiento farmacológico si no pueden aspirar a un trasplante de corazón o a la TRC-D *(peso de la evidencia: C).*
5. El tratamiento DCI no está indicado frente al síncope de causa no filiada de un paciente sin taquiarritmias ventriculares inducibles y sin cardiopatía *estructural (peso de la evidencia: C).*
6. El tratamiento con DCI no está indicado si la FV o la TV se pueden corregir mediante ablación quirúrgica con catéter, por ejemplo en las arritmias auriculares asociadas al síndrome Wolff-Parkinson-White, la TV por el tracto de salida del ventrículo derecho o izquierdo, la TV idiopática, la TV fascicular en ausencia de cardiopatía estructural *(peso de la evidencia: C).*

El tratamiento con DCI no está indicado para los pacientes con TV secundaria a un trastorno completamente reversible, en ausencia de cardiopatía estructural, por ejemplo en casos de alteración electrolítica, administración de medicamentos o traumatismos (peso de la evidencia: B).

ACC, American College of Cardiology; *AHA,* American Heart Association; *D/MCAVD,* displasia/miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho; *DCI,* desfibrilador-cardioversor implantable; *ESC,* European Society of Cardiology; *FEVI,* fracción de eyección ventricular izquierda; *FV,* fibrilación ventricular; *HRS,* Heart Rhythm Society; *IM,* infarto de miocardio; *MCD,* miocardiopatía dilatada; *MCH,* miocardiopatía hipertrófica; *MCS,* muerte cardíaca súbita; *NYHA,* New York Heart Association; *TRC-D,* tratamiento de resincronización cardíaca con desfibrilador; *TV,* taquicardia ventricular.

Tomado de Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2006;48, e247-e346; and Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KE, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Heart Rhythm* 2008;5:934-955.

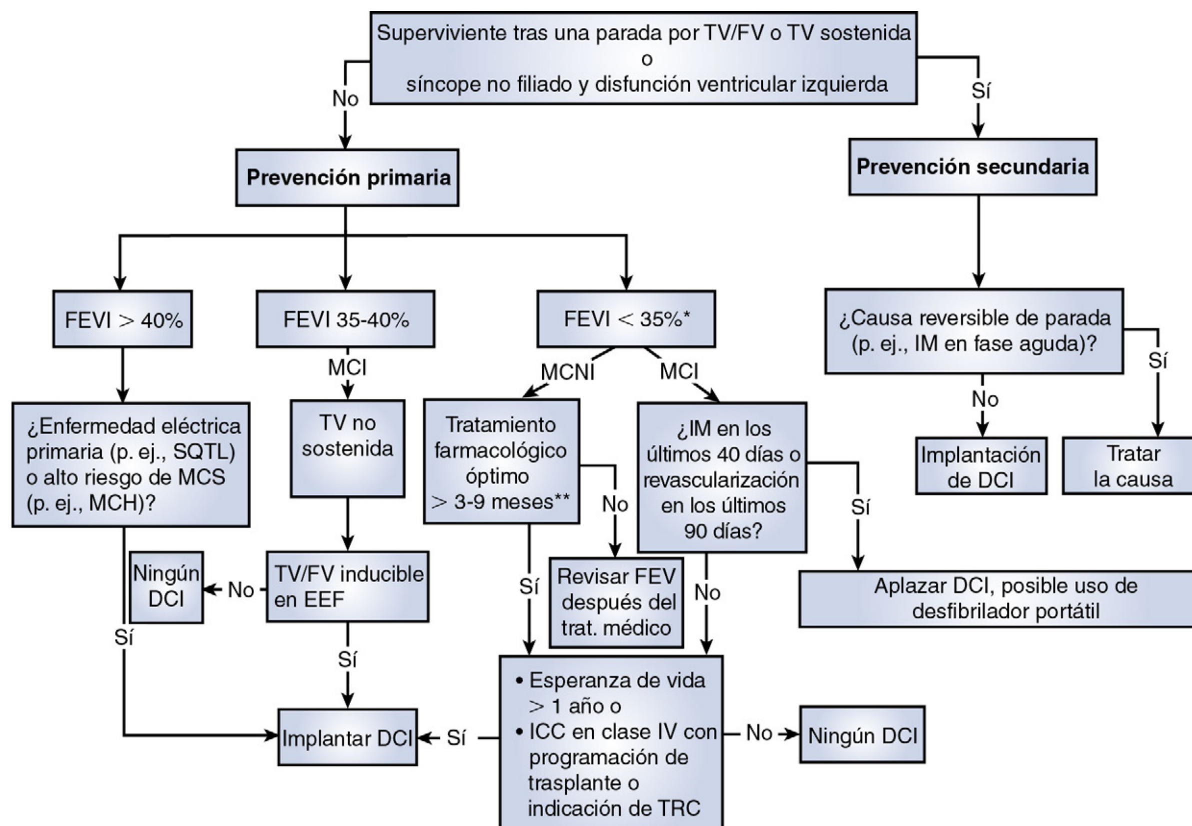


FIGURA 22-6 Diagrama de flujo que resume las indicaciones para implantar el desfibrilador-cardioversor *(DCI)*. *EEF*, estudio electrofisiológico; *FEVI*, fracción de eyección ventricular izquierda; *FV*, fibrilación ventricular; *ICC*, insuficiencia cardíaca congestiva; *IM*, infarto de miocardio; *MCH*, miocardiopatía hipertrófica; *MCI*, miocardiopatía isquémica; *MCNI*, miocardiopatía no isquémica; *MCS*, muerte cardíaca súbita; SQTL, síndrome de QT largo; *trat*, tratamiento; *TRC*, tratamiento de resincronización cardíaca; *TV*, taquicardia ventricular. *FEVI < 35% con insuficiencia cardíaca en clase II o III o <30% con insuficiencia cardíaca en clase I. **El período de 3 a 9 meses de tratamiento conservador tras el diagnóstico reciente de MCNI no forma parte de las guías científicas, pero se exige para el reembolso en EE. UU., tanto con las técnicas quirúrgicas o percutáneas como sin ellas.

INDICACIONES DE CLASE III

No se recomienda el tratamiento con DCI de los pacientes que no presentan expectativas razonables de supervivencia y cuyo estado funcional pueda resultar aceptable durante al menos 1 año, aun cuando existan criterios de clase I o II para la implantación. Los pacientes con una insuficiencia cardíaca de clase IV o dependiente de fármacos inótropos no mejoran, en principio, con los DCI, salvo que se utilice como estrategia puente hacia el trasplante o combinada con el TRC.

Grupos especiales de pacientes

CIRUGÍA DE DERIVACIÓN CORONARIA/REVASCULARIZACIÓN

En el estudio CABG Patch Trial no se apreció ninguna ventaja para la supervivencia de la profilaxis primaria con DCI en el momento de la cirugía de derivación de pacientes con una FE inferior al 35% y anomalías en el ECG con promediación de la señal.[18] Las guías para la prevención primaria con DCI tras la revascularización percutánea o quirúrgica recomiendan esperar 3 meses después de la intervención.[49]

INMEDIATAMENTE DESPUÉS DEL INFARTO DE MIOCARDIO

La implantación de los DCI para la prevención primaria en los 40 días siguientes al infarto agudo se asocia a un descenso en las tasas de muerte súbita, pero no confiere ninguna ventaja global para la supervivencia, debido al incremento compensatorio de las muertes de carácter no repentino.[16,17] La influencia de los DCI se relaciona, al parecer, con el tiempo transcurrido desde el infarto. Así, en el estudio MADIT II, el tiempo desde el IM hasta el reclutamiento se aproximó a 6,5 años.[15] Los análisis de los subgrupos del estudio sobre DCI resultan compatibles con un mayor riesgo de taquiarritmias ventriculares a lo largo del tiempo, probablemente por la remodelación ventricular.

SÍNDROME DE QT LARGO

Se aconseja implantar DCI a los pacientes que presentan síncopes o arritmias ventriculares durante el tratamiento β-bloqueante. Cabe plantear la prevención primaria con DCI si el enfermo corre un alto riesgo de muerte súbita pero, en los centros experimentados, la mayoría de los síndromes de QT largo se controlan sin implantar estos dispositivos.[54] La implantación sistemática de un DCI a todos los pacientes diagnosticados de síndrome de QT largo constituye un abuso.

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Los factores de riesgo para la muerte súbita son el síncope, un grosor de la pared mayor de 3 cm, la TV no sostenida, una respuesta anómala de la presión arterial al ejercicio y los antecedentes familiares de MCS.[55] Se acepta que la presencia de cualquier factor de riesgo constituye una indicación para el DCI, pero no hay estudios aleatorizados. Además, en principio, ciertos genotipos conllevan un mayor riesgo de muerte súbita, por más que las pruebas genéticas no ayuden a seleccionar los mejores aspirantes a los DCI, debido a la enorme variabilidad en la expresión génica.

DISPLASIA ARRITMÓGENA DEL VENTRÍCULO DERECHO

La American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA)/Heart Rhythm Society (HRS), en sus guías, asigna a los DCI la indicación de clase I frente a la TV sostenida con displasia ventricular derecha y como indicación de clase II para la prevención primaria. No se ha efectuado ningún estudio clínico aleatorizado en esta población de pacientes, de manera que las recomendaciones se basan en datos observacionales. Este grupo de pacientes con displasia ventricular derecha muestra una incidencia alta de descargas apropiadas desde el DCI. La respuesta a la estimulación eléctrica programada no se ha reconocido como factor de riesgo; más bien hay que plantear la prevención primaria con el dispositivo entre los pacientes con síncope de afectación ventricular izquierda.[56]

SÍNDROME DE BRUGADA

Las indicaciones para la prevención primaria con DCI suscitan aún controversia en esta población. Por ahora, se cree que un patrón ECG de tipo 1, que aparezca de forma espontánea, o un patrón inducible

de tipo 1 acompañado de antecedentes de síncope, obligan a sopesar la implantación del dispositivo.[57,58]

TRATAMIENTO CON DESFIBRILADORES-CARDIOVERSORES

Las indicaciones para la resincronización cardíaca combinada con un desfibrilador implantable comprenden una FEVI del 35% o menos, síntomas de insuficiencia cardíaca de clase III o IV a pesar de un tratamiento farmacológico óptimo y una duración del QRS de 120 ms o más.[49] La combinación de la resincronización con el desfibrilador está también aprobada para tratar los síntomas de insuficiencia cardíaca de clase I o II en el seno de la miocardiopatía no isquémica, una FEVI inferior al 30% y un BRI asociado a un QRS de más de 150 ms.

Cuestiones clínicas

SEGUIMIENTO

Se recomienda vigilar el DCI cada 3 a 6 meses. Durante las revisiones se miden los umbrales de estimulación y detección, se examina la integridad del electrodo, el estado de la batería y los datos relativos a las arritmias detectadas y a los tratamientos aplicados,[59] de modo que puedan conocerse las características de los acontecimientos desencadenantes del tratamiento antiarrítmico. Si el paciente recibe algún tipo de alarma acústica o vibratoria del dispositivo, debe procederse a la interrogación inmediata del DCI.

La monitorización remota del DCI supone un avance reciente. Esta técnica permite al enfermo enviar los datos de forma regular y automática al médico encargado de la monitorización. De este modo es posible la monitorización continua del dispositivo, por ejemplo para incrementar la impedancia de estimulación, que preludia el comienzo del fracaso del electrodo antes de que se aplique una descarga inapropiada. En el estudio Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up Trial (TRUST), el grupo de monitorización remota mostró una latencia menor de 2 días para evaluar los episodios de arritmia, en comparación con el retraso de 36 días cuando el paciente acude a monitorización exclusiva en la consulta.[60] Gracias a la monitorización remota, más del 85% de las visitas se efectuaron en intervalos semestrales o anuales, lo que reduce la monitorización en la consulta en un 45% sin incrementar la morbilidad. Por ahora, no es posible la programación remota de los dispositivos.

DESCARGAS CON EL DESFIBRILADOR-CARDIOVERSOR IMPLANTABLE

Las descargas de los dispositivos utilizados para la profilaxis primaria ocurren con una incidencia anual del 5% y las de la prevención secundaria o las de los pacientes con una insuficiencia cardíaca avanzada, con una incidencia anual del 20 al 60%.[22,61,62] Las descargas simples y aisladas del DCI obligan a interrogar el dispositivo antes de que transcurra 1 semana (fig. 22-7). Si ocurren dos o más descargas del DCI, se necesita una evaluación inmediata en las primeras 24 h, en la que se examinarán los cambios de medicación, los síntomas de insuficiencia cardíaca y las actividades previas a la descarga y se realizará una exploración física.[63] Hay que plantear un análisis de los electrolitos séricos, las concentraciones farmacológicas, la función renal y la isquemia miocárdica y, si el enfermo toma amiodarona, se revisará la función tiroidea cada 4 a 6 meses. La interrogación del dispositivo confirma la idoneidad de la descarga. Además, los tratamientos ocasionales y apropiados de las arritmias ventriculares con el DCI resultan esperados, pero pueden exigir cambios en el tratamiento farmacológico o una ablación con catéter para su supresión. La reprogramación del dispositivo mediante la estimulación antitaquicárdica puede abortar la mayoría de las arritmias ventriculares sin ningún tipo de descarga. Se han publicado hace poco guías para controlar las descargas del DCI[63] y en cada caso concreto conviene revisar las restricciones de los distintos estados para la conducción de vehículos, después de un tratamiento adecuado con DCI.

Más del 20% de los enfermos con DCI sufren descargas inapropiadas,[61] casi siempre por una TSV, en particular por fibrilación auricular o taquicardia sinusal, y por una sobredetección o fallo del electrodo. Si un paciente experimenta descargas inapropiadas y repetidas, aplicando un imán marcapasos se puede deshabilitar el tratamiento de la taquicardia de la mayoría de los dispositivos sin interferir las funciones del marcapasos.

TORMENTA ELÉCTRICA

La tormenta eléctrica se define como dos o más tratamientos adecuados con el DCI en un plazo de 24 h.[64] A veces, se liberan centenares de descargas. Las causas de la tormenta eléctrica son la insuficiencia cardíaca, la isquemia, las alteraciones metabólicas y la proarritmia yatrógena, pero en muchas ocasiones no se reconoce la causa específica. El tratamiento

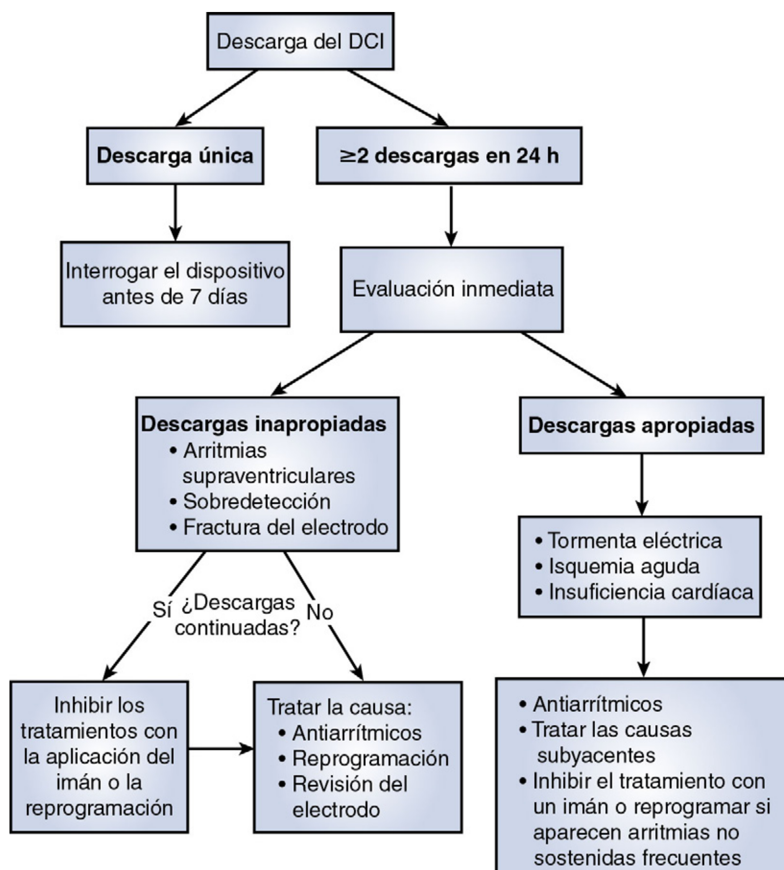


FIGURA 22-7 Estrategia de actuación frente a los pacientes que reciben descarga del desfibrilador-cardioversor implantable *(DCI)*.

consiste en el bloqueo β de los enfermos con cardiopatía isquémica, el uso de amiodarona y la corrección de los trastornos electrolíticos en la insuficiencia cardíaca. A veces se precisan, además, la intubación y la sedación del paciente; en algunos casos refractarios a las medidas conservadoras se ha intentado la ablación urgente con catéter. La aparición de la tormenta eléctrica preludia una mayor mortalidad a partir de ese momento. Algunos enfermos que reciben varias descargas, por la razón que sea, experimentan un síndrome postraumático con ansiedad y depresión.

INTERFERENCIA ELECTROMAGNÉTICA Y ASISTENCIA PERIOPERATORIA

El cauterio electroquirúrgico puede desencadenar un tratamiento inapropiado del DCI. Hay que deshabilitar los tratamientos antitaquicárdicos de los pacientes, programando el aparato antes de la operación, e interrogar y reprogramar por completo el DCI después de la cirugía. En las situaciones de urgencia, la colocación de un marcapasos sobre el dispositivo, adherido a la piel con esparadrapo, impedirá la liberación del tratamiento antitaquicárdico pero no modificará la estimulación ante la bradicardia. La evaluación de los pacientes con un DCI sometidos a intervención quirúrgica se describe de manera pormenorizada en las guías conjuntas de la HRS y de la American Society of Anesthesiology.[65] Tras la aplicación del imán, se interrogará el dispositivo. A pesar de la seguridad de la RM cuando se utilizan determinados DCI y de las secuencias especializadas de impulsos, en general esta técnica se considera contraindicada cuando el enfermo porta un DCI.[66] La RM de un paciente con DCI exige, en el momento actual, una fase de preparación, la monitorización durante la técnica y una nueva interrogación del dispositivo después de la misma. La radioterapia puede dañar el circuito de las DCI no protegidas y ocasionar una avería diferida del mismo. Los estudios con radioisótopos, las radiografías y la radioscopia, la ecografía y la tomografía computarizada no modifican el funcionamiento del DCI.

CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS

Está prohibida la conducción de vehículos comerciales por los pacientes con DCI y la mayoría de los estados prohíben la conducción de vehículos personales durante 3-6 meses si ocurre un síncope después de la implantación del DCI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Brown T, et al. Heart disease and stroke statistics: 2010 update. *Circulation* 2010:e1-e170.
2. Zipes DP. Epidemiology and mechanisms of sudden cardiac death. *Can J Cardiol* 2005;21(Suppl A):37A-40A.
3. de Vreede Swagermakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arouw WI, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990s: a population based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1500-1505.
4. Chugh SS, Jui J, Gunson K, et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate–based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1268-1275.
5. Hallstrom AP, Eisenberg MS, Bergner L. The persistence of ventricular fibrillation and its implications for evaluating EMS. *Emerg Health Serv Q* 1983;1:41-47.
6. Myerberg RJ, Interian A, Mitrani RM, et al. Frequency of sudden death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 1997;80:10F-19F.
7. Bardy GH, Smith WM, Hood MA, et al. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Eng J Med* 2010;363:36-44.
8. Kupersmith J, Holmes-Rover N, Hogan A, Rovner D, Gardiner J. Cost-effectiveness analysis in heart disease, Part III. Ischemia, congestive heart failure, and arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;37:307-346.
9. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-1584.
10. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-1302.
11. Kuck CH, Cappato R, Siebels J, et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable cardioverter defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-754.
12. Lee DS, Green LD, Liu PP, et al. Effectiveness of implantable defibrillators for preventing arrhythmic events and death: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1573-1582.
13. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:1882-1890.
14. Moss A, Hall WJ, Cannom DS, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335:1933-1940.
15. Moss A, Zareba W, Hall WJ, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
16. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, DINAMIT Investigators. et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-2488.
17. Steinbeck G, Andersen D, Seidi K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Eng J Med* 2009;361:1427-1436.
18. Bigger JJ, Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997;337:1569-1575.
19. Bansch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105:1453-1458.
20. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, the AMIOVIRT Investigators. et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia–AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1707-1712.
21. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-2158.
22. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-237.
23. Buxton AE. Risk stratification for sudden death in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2009;6:836-847.
24. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, et al. Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1150-1157.
25. Buxton AE, Ellison KE, Lorvidhaya P, Ziv O. Left ventricular ejection fraction for sudden death risk stratification and guiding implantable cardioverter-defibrillator implantation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010;55:450-455.
26. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98:2334-2351.
27. Stein KM. Noninvasive risk stratification for sudden death: signal-averaged electrocardiography, nonsustained ventricular tachycardia, heart rate variability, baroreflex sensitivity, and QRS duration. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51:106-117.
28. Cutler MJ, Rosenbaum DS. Risk stratification for sudden cardiac death: Is there a clinical role for T wave alternans? *Heart Rhythm* 2009;6:S56-S61.
29. Gold MR, Ip JH, Constantini O, et al. Role of T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: primary results from the T-wave alternans sudden cardiac death in heart failure trial substudy. *Circulation* 2008;118:2022-2028.
30. Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, et al. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:471-479.
31. La Rovere MT, Pinna DP, Hohnloser SH, et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001;103:2072-2077.
32. Assomull RG, Preasad SK, Lyne J, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1977-1985.
33. Jouven X, Desnos M, Guerot C, et al. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study. *Circulation* 1999;99:1978-1983.
34. Noseworthy PA, Newton-Cheh C. Genetic determinants of sudden cardiac death. *Circulation* 2008;118:1854-1863.
35. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation* 2007;116:392-398.
36. Lee DS, Tu JV, Austin PC, et al. Effect of cardiac and noncardiac conditions on survival after defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2408-2415.
37. Bruch C, Bruch C, Sindermann J, et al. Prevalence and prognostic impact of comorbidities in heart failure patients with implantable cardioverter-defibrillator. *EuroPace* 2007;9:681-686.
38. Epstein AE, Kay GN, Plumb VJ, et al. Implantable cardioverter-defibrillator prescription in the elderly. *Heart Rhythm* 2009;6:1136-1143.
39. Krahn AD, Connolly SJ, Roberts RS, et al. Diminishing proportional risk of sudden death with advancing age: implications for prevention of sudden death. *Am Heart J* 2004;147:837-840.
40. Heidenreich PA, Tsai V. Is anyone too old for an implantable cardioverter-defibrillator? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:6-8.
41. Ertel D, Phatak K, Makati K, et al. Predictors of early mortality in patients age 80 and older receiving implantable defibrillators. *PACE* 2010;33:1-7.
42. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, et al. Relations among renal function, risk of sudden cardiac death and benefit of the implantable cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2006;98:485-490.
43. Herzog CA, Li S, Weinhandl ED, et al. Survival of dialysis patients after cardiac arrest and the impact of implantable cardioverter defibrillators. *Kidney Int* 2005;68:818-825.
44. Sakhuja R, Keebler M, Lai T-S, et al. Meta-analysis of mortality in dialysis patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Am J Cardiol* 2009;103:735-741.
45. Korantzopoulos P, Liu T, Li L, Goudevenos JA, Li G. Implantable cardioverter defibrillator therapy in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Europace* 2009;11:1469-1475.
46. Salukhe TV, Briceno NI, Ferenczi EA, Sutton R, Francis DP. Is there benefit in implanting defibrillators in patients with severe heart failure? *Heart* 2010;96:599-603.
47. Moss AJ. Implantable cardioverter defibrillator therapy: the sickest patients benefit the most. *Circulation* 2000;101:1638-1640.
48. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, et al. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:288-296.
49. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KE, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices). *Heart Rhythm* 2008;5:934-955.
50. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced heart failure. *N Eng J Med* 2004;350:2140-2150.
51. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation* 2007;115:204-212.
52. Moss A, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329-1338.
53. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac resynchronization therapy for mild-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385-2395.
54. Horner JM, Kinoshita M, Webster TL, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy for congenital long QT syndrome: a single center experience. *Heart Rhythm* 2010;7:1616-1622.



55. Maron BJ. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010;121:445-456.
56. Corrado D, Calkins H, Link M, et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 2010;122:1144-1152.
57. Kaufman ES. Mechanisms and clinical management of inherited channelopathies: long QT syndrome, Brugada syndrome, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and short QT syndrome. *Heart Rhythm* 2009;6:S51-S55.
58. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010;121:635-643.
59. Chugh SS, Wood MA. ICD follow-up and troubleshooting. In Ellenbogen K, Wood M (eds): *Cardiac pacing and ICDs*, Oxford, UK, 2008, Blackwell, pp 463-497.
60. Varma N, Epstein AE, Irimpen A, et al. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-Up (TRUST) trial. *Circulation* 2010;122:325-332.
61. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC study—a randomized trial. *JAMA* 2006;295:165-171.
62. Desai AD, Burke MC, Hong TE, et al. Predictors of appropriate defibrillator therapy among patients with an implantable defibrillator that delivers resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:486-490.
63. Braunschweig F, Boriani G, Bauer A, et al. Management of patients receiving implantable cardioverter defibrillator shocks. *Europace* 2010;12:1673-1690.
64. Huang DT, Traub D. Recurrent ventricular arrhythmia storms in the age of implantable cardioverter defibrillator therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51:229-236.
65. Zaidan JR, Atlee JL, Belott P, et al. Practice advisory for the perioperative management of patients with cardiac rhythm management devices: pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators. *Anesthesiology* 2005;103:186-198.
66. Shinbane JS, Colleti PM, Shellock FG. MR in patients with pacemakers and ICDs: defining the issues. *J Cardiovasc Magn Reson* 2007;9:5-13.

CAPÍTULO 23 Tratamiento de la taquicardia ventricular y de la parada cardíaca

Stephen Trzeciak, Andrea M. Russo y Joseph E. Parrillo

La muerte cardíaca súbita (MCS) representa un grave problema de salud pública en EE. UU. y en todo el mundo y, según estimaciones asiduas, cada año se producen más de 300.000 muertes súbitas entre los adultos estadounidenses. Su incidencia total llega al 0,1-0,2% al año y explica más de la mitad de todas las muertes de origen cardiovascular.[1,2] La evidencia actual revela un descenso del riesgo de MCS en los últimos 50 años, a juzgar por los datos del Framingham Heart Study, que coincide con la disminución de las muertes por enfermedad coronaria.[3] En Seattle se produjo una disminución de la incidencia anual de la MCS tratada y, si se aplicaran esos datos al resto de EE. UU., cada año se producirían 184.000 muertes súbitas, cifra distinta a los cálculos previos.[4] Esta cifra se parece a la extraída en 2008 por el Comité estadístico de la American Heart Association (AHA): cada año ocurren aproximadamente 166.200 paradas cardíacas extrahospitalarias en EE. UU.[5]

Myerburg et al. ilustraron la relación entre la incidencia y el número total de MCS anuales en toda la población adulta de EE. UU. y en los subgrupos de mayor riesgo (fig. 23-1).[2] A medida que se identifican factores de riesgo más poderosos, se eleva progresivamente la incidencia, si bien este aumento se asocia con un descenso progresivo en el número de casos detectados. Los estudios para la prevención primaria y secundaria con desfibriladores-cardioversores implantables (DCI) se han centrado en los subgrupos de mayor riesgo que presentan una arritmia ventricular sostenida conocida, una enfermedad coronaria de base con antecedentes de infarto, o bien una miocardiopatía (v. capítulo 22). Con todo, la mayoría de los miembros de la población general que han sufrido una parada cardíaca no manifiesta ninguno de los factores tradicionales de riesgo.

Los estudios epidemiológicos indican que casi todas las paradas cardíacas suceden fuera del hospital y los registros iniciales, efectuados por los equipos de emergencia, señalan que los mecanismos más habituales de las MCS son las taquiarritmias ventriculares. En uno de los estudios más antiguos, la fibrilación ventricular (FV) constituyó el ritmo inicial registrado en el 75% de las paradas cardíacas sucedidas en Seattle, ciudad que dispone de un sistema eficaz y rápido de respuesta.[6] Según datos más recientes, la incidencia anual de parada cardíaca en fibrilación auricular (como primer ritmo detectado) ha decaído de manera significativa entre 1980 y 2000.[7] Definir el ritmo inicial en el momento de la parada no es fácil, debido a la tardanza en la llegada del equipo de emergencia, puesto que la taquicardia ventricular (TV) puede evolucionar enseguida hacia una FV y porque las taquiarritmias pueden cambiar en muy poco tiempo hacia una bradiarritmia, una actividad eléctrica sin pulso o una asistolia. El estudio de pacientes portadores de monitores ambulatorios en el momento de la muerte enseña que las taquiarritmias ventriculares, detectadas en el 84% de los casos, casi siempre TV con evolución a FV en el 62%, representan la causa más habitual de la muerte súbita.[8] La desfibrilación rápida supone el tratamiento más eficaz para la reanimación de estos enfermos. El empleo de desfibriladores externos automáticos (DEA) por legos entrenados o por buenos samaritanos, con escasa o ninguna formación a través de programas comunitarios, mejora la supervivencia después de la MCS; se han obtenido resultados excelentes en los estudios sobre el uso de estos dispositivos en aeropuertos, aviones y casinos.[9-11] Por desgracia, estos resultados no se han visto refrendados con los DEA domiciliarios, dado que en los hogares la supervivencia total no ha mejorado, si se compara con los métodos de reanimación convencionales.[12] La mayoría de las paradas cardíacas extrahospitalarias ocurren en el hogar y este es un emplazamiento muy complejo para prestar servicios oportunos de asistencia médica urgente.

Los enfermos que han sufrido una parada cardíaca o una TV sostenida suelen presentar una cardiopatía estructural de base, de ordinario una enfermedad arterial coronaria (EAC); este tipo de enfermedades da cuenta del 62 al 80% de las MCS.[13,14] Otras causas abarcan la hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI), la miocardiopatía (dilatada, hipertrófica y miocardiopatía/displasia del ventrículo derecho [VD]), las valvulopatías, las miocarditis y las cardiopatías congénitas. Los defectos de los canales iónicos, los síndromes de preexcitación y los efectos proarrítmicos de la medicación antiarrítmica representan motivos menos habituales. Además, la parada cardíaca súbita se da, pocas veces, en enfermos sin ningún defecto estructural conocido, lo que se denomina *fibrilación ventricular idiopática*. Como siempre existe una anomalía del sustrato, debe haber, igualmente, un desencadenante de la arritmia ventricular sostenida. Entre los desencadenantes corrientes cabe citar la insuficiencia cardíaca, la isquemia pasajera y las alteraciones electrolíticas, por ejemplo la hipopotasemia.

Myerburg et al. describieron un modelo de MCS que exponía las interacciones entre estructura, función y electrogénesis de la TV/FV (fig. 23-2).[15] Las anomalías estructurales, del tipo del infarto de miocardio (IM), la hipertrofia, la miopatía ventricular y las alteraciones eléctricas estructurales primarias, interaccionan con una o más anomalías funcionales ocasionando una desestabilización pasajera. Las principales anomalías funcionales son la isquemia y la reperfusión pasajeras, los trastornos metabólicos y hemodinámicos, las fluctuaciones neuroquímicas y neurofisiológicas y las toxinas. Esta interacción entre las anomalías estructurales y funcionales hace que arritmias crónicas y benignas, como las extrasístoles ventriculares, desencadenen una TV sostenida o una FV.[2,15]

El tratamiento de la parada cardíaca y de la TV sostenida ha cambiado con el paso de los años y los avances terapéuticos han mejorado los resultados obtenidos. Este capítulo se centra en el tratamiento farmacológico de los episodios agudos de TV monomorfa, el uso de los medicamentos durante la parada cardíaca y el tratamiento temprano de los enfermos que sobreviven a la parada cardíaca.

Tratamiento de la taquicardia ventricular aguda

Taquicardia ventricular monomorfa sostenida con pulso

La TV monomorfa sostenida produce manifestaciones y síntomas clínicos variados. La mayoría de los enfermos padece una cardiopatía estructural, del tipo de EAC o miocardiopatía no isquémica en el seno de una disfunción sistólica del VI; la TV suele relacionarse con una reentrada asociada a la cicatriz. La TV monomorfa también se observa en el seno de la miocardiopatía/displasia del VD, relacionada una vez más con un mecanismo de reentrada. Puede haber una TV automática, pero es más común en torno al infarto. La TV por reentrada fascicular,

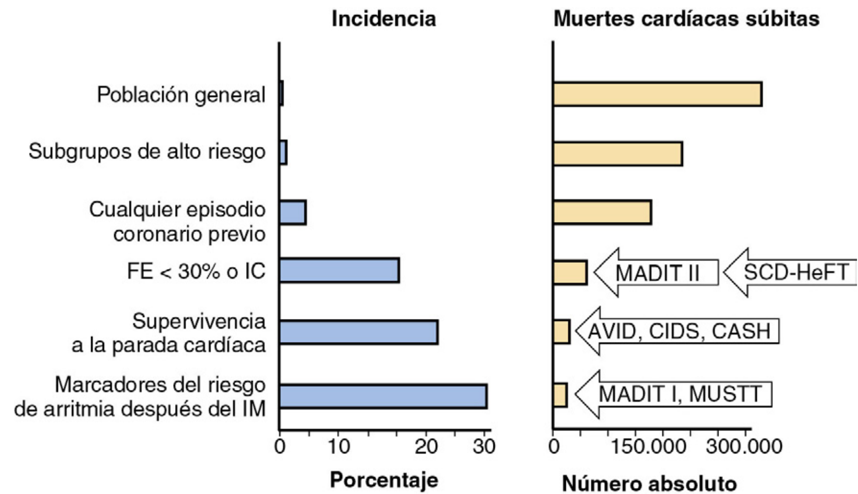


FIGURA 23-1 Relación entre la incidencia y el número total de muertes cardíacas súbitas al año en subgrupos concretos de la población. La incidencia (porcentaje anual) y el número total de muertes de esta naturaleza por año se ilustran para la población adulta total de EE. UU. y para subgrupos con un riesgo progresivamente mayor. Cuando se identifican factores de riesgo cada vez más poderosos, la incidencia se eleva paulatinamente, si bien el número detectado de pacientes disminuye en la misma medida. La población incluida en los estudios multicéntricos, aleatorizados de prevención primaria y secundaria con desfibriladores-cardioversores implantables también se señala. *AVID,* Antiarrhythmic Drug Versus Defibrillator; *CASH,* Cardiac Arrest Survival in Hamburg; *CIDS,* Canadian Implantable Defibrillator Study; *FE,* fracción de eyección; *IC,* insuficiencia cardíaca; *IM,* infarto de miocardio; *MADIT,* Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial; *MCS-HeFT,* Sudden Cardiac Death-Heart Failure Trial; *MUSTT,* Multicenter Unsustained Tachycardia Trial. *(Datos tomados de Myerburg RJ, Spooner PM. Opportunities for sudden death prevention: directions for new clinical and basic research.* Cardiovasc Res *2001;50:177-185.)*

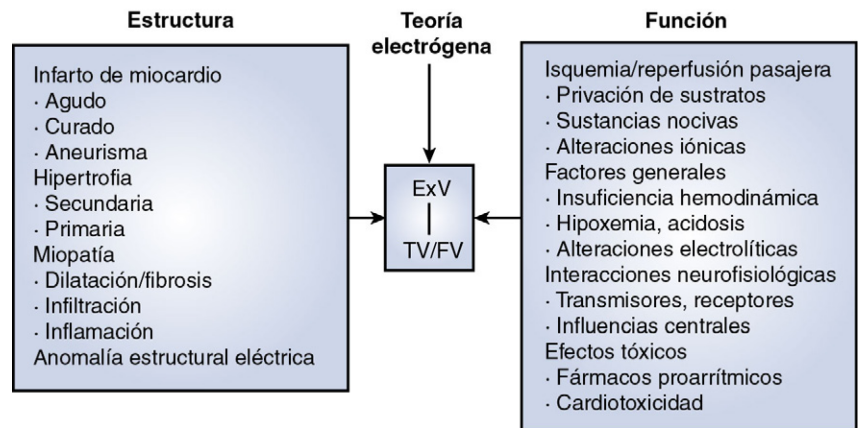


FIGURA 23-2 Interacciones entre la estructura, la función y la electrogénesis de la taquicardia ventricular (TV)/fibrilación ventricular (FV). Se señalan cuatro anomalías estructurales frecuentes que interaccionan con las alteraciones funcionales, ocasionando una desestabilización pasajera. Esta interacción puede convertir arritmias benignas ambientales crónicas, como extrasístoles ventriculares (ExV), en desencadenantes de TV/FV. *(Modificado de Myerburg RJ, Kessler KM, Bassett AL, Castellanos A. A biological approach to sudden cardiac death: structure, function and cause. Am J Cardiol 1989;63:1512-1516.)*

relacionada con un circuito de macrorreentrada, se trata igual que la asociada a la cicatriz. En menos ocasiones se observan formas especiales de TV o de TV idiopática con un corazón estructuralmente sano. Esta última responde a veces a la adenosina, los β-bloqueantes o los antagonistas del calcio y no se expondrá en este capítulo. Si no se logra reconocer con certeza alguna de estas formas especiales de TV, la arritmia se tratará igual que si la TV se asociara a una cicatriz y a una cardiopatía estructural de base.

La TV monomorfa sostenida se acompaña de un amplio espectro de presentaciones clínicas y síntomas. El enfermo puede mostrar una TV sin pulso o una parada cardíaca o bien solicitar la atención del médico por síntomas más moderados del tipo de palpitaciones, aturdimiento, disnea o dolor torácico. Otros experimentan cuadros presincopales o pérdidas breves de la consciencia. La consciencia se puede perder durante la TV monomorfa sostenida por la hipotensión intensa y pasajera en una posición erecta y algunos enfermos se despiertan a medida que sube su presión arterial tras adoptar el decúbito supino. Los factores esenciales que modifican la presentación clínica son la cardiopatía subyacente y la función del VI, así como la duración del ciclo durante la taquicardia.

La vía más rápida y eficaz para abortar una TV sostenida es la cardioversión eléctrica, pero exige la aplicación de anestesia para obtener una sedación adecuada. Se pueden administrar antiarrítmicos por vía intravenosa (i.v.) para tratar la TV con estabilidad hemodinámica; la medicación también facilita la profilaxis de las arritmias ventriculares recidivantes. En un estudio retrospectivo se comprobó que el 77% de los enfermos que habían acudido al servicio de urgencias con una TV sostenida habían sido clasificados como hemodinámicamente estables y que, en 33 (60%) de 55 casos, la TV se interrumpió con antiarrítmicos i.v. de primera línea.[16] Si la inestabilidad hemodinámica aparece de forma espontánea o tras la medicación antiarrítmica i.v. y la TV no ha desaparecido, la recomendación terapéutica de clase I de las guías para el tratamiento de los pacientes con arritmias ventriculares de American College of Cardiology (ACC)/AHA/European Society of Cardiology (ESC) propone la cardioversión con corriente directa.[17]

De acuerdo con las recomendaciones vigentes de reanimación cardiopulmonar avanzada de la AHA, el tratamiento de primera línea frente a la TV monomorfa es la amiodarona i.v.[18] En este apartado se describen, a efectos históricos, otros antiarrítmicos de uso parenteral frente a las arritmias ventriculares potencialmente mortales, pero estos fármacos se han seleccionado por su uso en monoterapia o combinado con la amiodarona para tratar la TV incesante y recurrente. En concreto, la tormenta taquicárdica ventricular –TV monomorfa sostenida, incesante y recurrente– exige, a veces, la combinación de varios antiarrítmicos para la supresión continuada de las recurrencias hasta que se aplica un tratamiento más definitivo, por ejemplo la ablación con catéter o intervenciones quirúrgicas de la arritmia.

LIDOCAÍNA

La lidocaína es un antiarrítmico de clase Ib utilizado durante muchos años para tratar las arritmias ventriculares asociadas con la isquemia y el infarto agudo de miocardio. Sin embargo, la eficacia de la lidocaína para abortar la TV monomorfa sostenida es baja: tan solo del 8 al 27%.[19-23] Debido a esta reducida eficacia, en el protocolo de reanimación cardíaca avanzada ya no se aconseja como primera modalidad para el tratamiento de la TV monomorfa. Según la versión de 2000 de las guías para la reanimación cardiopulmonar y asistencia cardíaca urgente de la AHA, si no resulta posible, deseable o satisfactoria la cardioversión eléctrica, debe preferirse la procainamida i.v., el sotalol i.v. (no comercializado en EE. UU.) o la amiodarona i.v. sobre la lidocaína i.v.[24] En un estudio aleatorizado se comparó la eficacia de la procainamida i.v. frente a la de la lidocaína: la procainamida abortó la TV monomorfa espontánea mejor que la lidocaína.[19]

Pese a que en el protocolo de reanimación avanzada ya no se aconseje la lidocaína como primera opción de tratamiento, en las guías

para el tratamiento de los pacientes con arritmias ventriculares de la ACC/AHA/ESC se señala que la lidocaína i.v. constituye un tratamiento inicial razonable para los casos de TV monomorfa sostenida y estable asociados específicamente con una isquemia o infarto agudos de miocardio (recomendación de clase IIb, peso de la evidencia: C).[17] Se cree que la lidocaína ayuda a suprimir la TV automática asociada al infarto agudo. Pese a que la lidocaína se administraba antes por sistema para prevenir la fibrilación auricular en el seno del infarto agudo de miocardio, en un metaanálisis se señaló que este antiarrítmico podría, de hecho, incrementar la tasa total de mortalidad y, desde entonces, se ha abandonado esta práctica.[25]

La dosis de carga recomendada para la lidocaína i.v. es de 100 mg (o 1 a 1,5 mg/kg), administrada lentamente para intentar cortar la TV (tabla 23-1); luego se continúa con una infusión de mantenimiento de 1 a 4 mg/min. Los enfermos con insuficiencia cardíaca o hepatopatía precisan ajustes posológicos. La ventaja de este antiarrítmico es que se puede infundir con rapidez y mínimos efectos hemodinámicos cuando se alcanzan las concentraciones terapéuticas. Además, suele producir menos bradicardia que otros preparados, si se mantienen las concentraciones terapéuticas.

Es verdad que la lidocaína ya no se recomienda como tratamiento inicial en el protocolo de reanimación avanzada, pero nuestro grupo lo considera un preparado valioso como tratamiento adyuvante de los pacientes con TV sostenida, incesante y recurrente, sobre todo después de empezar con la amiodarona, que a veces tarda unos días en suprimir las arritmias ventriculares. Además, la lidocaína contribuye a suprimir la ectopia ventricular frecuente ambiental que, en ocasiones, induce episodios espontáneos de TV monomorfa sostenida, incluso en el período periinfarto. Se puede aplicar una segunda dosis de 50 mg, tras el bolo inicial de 100 mg, si la TV sostenida recidiva; la mayoría de los enfermos toleran bien esta pauta pero hay que vigilar de cerca las concentraciones farmacológicas durante la infusión, porque son frecuentes los efectos secundarios centrales cuando se elevan las concentraciones de lidocaína, sobre todo entre los hepatópatas y los enfermos con un gasto cardíaco reducido.

PROCAINAMIDA

La procainamida es un antiarrítmico de clase Ia utilizado desde hace más de 50 años y con utilidad clínica probada frente a la TV. Se ha estudiado en el laboratorio de electrofisiología (EF) para suprimir la inducibilidad de la TV mediante estimulación ventricular programada y su eficacia varía del 33 al 61%.[26-28] En lo que respecta a la interrupción aguda de la TV monomorfa sostenida, la eficacia de la procainamida varía entre el 80 y el 93%.[19,29] Sin embargo, en un análisis retrospectivo se citó una eficacia bastante menor, tan solo del 30%, para abortar la TV monomorfa sostenida y estable, quizá por la velocidad más baja de infusión en este estudio; con todo, desplegó, en principio, más eficacia cuando se empleó como medicación antiarrítmica inicial (interrupción de la TV en el 57% de los casos).[30] En un estudio aleatorizado se comparó la eficacia de la procainamida i.v. con la de la lidocaína. La primera interrumpió la TV monomorfa espontánea mejor que la segunda.[19] Pese a que ya no se cita como modalidad inicial de tratamiento en el protocolo de reanimación cardiopulmonar (RCP) avanzada, la procainamida i.v. constituye un tratamiento inicial razonable de los pacientes con TV monomorfa sostenida y estable, según las guías de ACC/AHA/ESC, donde la recomendación recibe la categoría IIa (peso de la evidencia B).[17] Esta recomendación coincide con el International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care de 2010, en el que se aconseja la procainamida a pacientes con TV monomorfa y estabilidad hemodinámica sin una insuficiencia cardíaca congestiva concomitante grave ni infarto agudo de miocardio.[31]

La procainamida también se administra para prevenir la TV recidivante en la fase aguda. Aun cuando la TV de estos pacientes recurra con este antiarrítmico, quizá se tolere mejor por sus efectos sobre la prolongación del ciclo en la TV. Este alargamiento del ciclo en la TV facilita la interrupción de la arritmia mediante estimulación, si bien, en un número menor de casos, puede, de hecho, estabilizar el circuito de reentrada y dificultar más la interrupción con las maniobras estimuladoras.[32] La capacidad de este fármaco para abortar la arritmia no se corresponde, necesariamente, con su capacidad para evitar la inducibilidad en el laboratorio de EF.[29]

La procainamida se puede administrar por vía oral, i.v. o intramuscular (rara vez, por esta última). Para la interrupción inmediata de la TV suele aplicarse por vía i.v. La dosis i.v. recomendada para la carga de procainamida es de 10 a 15 mg/kg (v. tabla 23-1). Este medicamento puede administrarse a razón de 20 mg/min, sin exceder de 50 mg/min, hasta una dosis máxima de 1 a 1,5 g. La administración de procainamida ocasiona, a veces, hipotensión; por eso, hay que vigilar la presión arterial cada 5 min, como mínimo, y proceder a la monitorización electrocardiográfica (ECG) continua. Si se baja la velocidad de infusión, es más fácil evitar la hipotensión ya que la caída inicial de la presión arterial podría relacionarse con un efecto vasodilatador; la reposición de volumen también ayuda. Si se precisa un goteo de mantenimiento, se ajustará la posología de manera individual, pues la semivida de eliminación desaparece entre los pacientes con disminución de la función renal, gasto cardíaco bajo, o ambos. Las velocidades de goteo varían, de ordinario, entre 2 y 4 mg/min. Además, la *N*-acetilprocainamida (NAPA) es un metabolito activo, con efectos antiarrítmicos de clase III, y en ocasiones se precisan nuevos ajustes posológicos en el seno de la insuficiencia renal, ya que este metabolito también se excreta por los riñones. Las concentraciones séricos de procainamida y NAPA se pueden vigilar en clínica; las concentraciones terapéuticas de procainamida oscilan entre 3 y 10 μg/ml. Asimismo, deben efectuarse ECG frecuentes para supervisar el intervalo QT, porque la procainamida prolonga la repolarización y puede generar actividad proarrítmica en forma de TV polimorfa con un intervalo QT largo o taquicardia ventricular polimorfa *(torsades de pointes)*.

Pese a que este antiarrítmico ya no figure en el protocolo de RCP avanzada, nuestro grupo continúa considerándolo útil frente a los casos con episodios frecuentes de TV monomorfa sostenida en la UCI. La amiodarona tarda unos días en suprimir la TV, por lo que la procainamida reduce significativamente la respuesta ventricular en la TV y puede aplicarse, inicialmente, como medida coadyuvante para disminuir la necesidad de cardioversiones externas o descargas internas con el DCI. Este enlentecimiento de la frecuencia de la taquicardia facilita, en ocasiones, una mejor tolerancia hemodinámica de la arritmia así como su interrupción con medidas estimuladoras (evitando las dolorosas descargas). Además, en ocasiones se emplea en el laboratorio de EF durante la ablación con catéter de la TV para frenar la frecuencia de la arritmia y mejorar la tolerancia hemodinámica, con el fin de proceder a la cartografía de encarrilamiento; no obstante, las nuevas técnicas de cartografía de sustrato y de cartografía electroanatómica han reducido esta necesidad. En un entorno tan vigilado, como el laboratorio de EF, se puede administrar procainamida a razón de 50 mg/min, prestando especial atención a las variaciones en la presión arterial y el intervalo QT.

SOTALOL

La formulación i.v. de sotalol ya no se comercializa en EE. UU., pero se ha probado su eficacia para la interrupción inmediata de la TV

TABLA 23-1 Dosis recomendadas de antiarrítmicos i.v. para interrumpir la taquicardia ventricular monomorfa sostenida con estabilidad hemodinámica

FÁRMACO	DOSIS DE CARGA	MANTENIMIENTO
Lidocaína	1-1,5 mg/kg durante 2-3 min; se puede repetir 0,5-0,75 mg/kg a los 2-3 min en 5-10 min (máx. total, 3 mg/kg)	1-4 mg/min
Procainamida	10-15 mg/kg, hasta 1-1,5 g (habitualmente, 20 mg/min, sin sobrepasar 50 mg/min)	2-4 mg/min
Sotalol	0,2-1,5 mg/kg durante 30 min	0,008 mg/kg/min
Amiodarona	150 mg durante 10 min (dosis adicionales de carga, según la necesidad, hasta 2,2 g/24 h como máx.)	1 mg/min durante 6 h, y luego 0,5 mg/min

i.v., intravenosos.

con estabilidad hemodinámica. El sotalol i.v. ha arrojado mejores resultados que la lidocaína para la interrupción aguda de la TV sostenida espontánea en un estudio aleatorizado y doble ciego, donde abortó de inmediato la TV de un 69% de los pacientes (frente al 18% con lidocaína).[33] De hecho, en la versión de 2000 de las Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiac Care (guías de reanimación cardiopulmonar y asistencia cardíaca urgente) de la AHA el sotalol i.v. se prefiere a la lidocaína para el tratamiento de la TV hemodinámicamente estable.[24]

La dosis recomendada de sotalol es de 1,5 mg/kg o de 100 mg por vía i.v. (v. tabla 23-1). Este fármaco se excreta por los riñones y debe administrarse con prudencia a los enfermos con insuficiencia renal. Dados sus efectos inótropos negativos, puede precipitar una insuficiencia cardíaca congestiva si el enfermo muestra una función sistólica disminuida del VI.

AMIODARONA

Aunque comercializada durante muchos años en otros países, la FDA de EE. UU. solo aprobó la amiodarona i.v. en 1995 para la supresión aguda de la TV con inestabilidad hemodinámica o de la FV refractaria al tratamiento con antiarrítmicos convencionales. La amiodarona es un antiarrítmico de clase III con propiedades de las clases I, II y IV. La forma i.v. de amiodarona posee efectos iniciales simpaticolíticos y bloqueantes de los canales del calcio, mientras que la actividad de clase I y III aparece más tarde. Kowey et al.[34] revisaron el uso i.v. de la amiodarona, incluida su eficacia frente al tratamiento de los episodios recurrentes y frecuentes de TV desestabilizante y FV, y hallaron tasas de supresión comprendidas entre el 63 y el 91% en los estudios no controlados. La amiodarona i.v. redujo la frecuencia de la TV/FV recidivante e interrumpió las arritmias de los pacientes más graves. Sin embargo, estos estudios tenían un carácter retrospectivo o no controlado y el número de pacientes que pudo haber recibido, simultáneamente, otros antiarrítmicos era bastante bajo.

En tres estudios prospectivos se confirmaron estos datos, y en uno de ellos se obtuvo una relación dosis-respuesta: la eficacia resultó, como mínimo, comparable a la del bretilio, un antiarrítmico que ya no se comercializa en EE. UU. (y que, por tanto, no se expone en este capítulo).[35-37] Los criterios de reclutamiento para estos tres estudios comprendían dos episodios de TV hemodinámicamente inestable o FV, como mínimo, en un plazo de 24 h, a pesar del tratamiento con lidocaína, procainamida y bretilio (excepto en el estudio comparativo del bretilio). La mayoría de los enfermos reclutados para estos estudios presentaban una TV y muy pocos habían acudido inicialmente por FV. Dado que el control con placebo no resultaría ético en esta cohorte, en dos de estos estudios se aplicó un diseño de búsqueda de dosis y en el tercero se efectuó una comparación del bretilio frente a un placebo. En estos estudios, del 40 al 43% de los enfermos se vieron libres de episodios a las 24 h de la administración de 1.000 mg. El tiempo hasta el primer episodio mostró diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento con amiodarona i.v. ($P = 0{,}0247$), y el factor que más contribuyó a la diferencia fue la comparación emparejada entre los grupos de dosificación de 1.000 y 125 mg (fig. 23-3).[37] La dosis más alta de amiodarona (1.000 mg) y el bretilio proporcionaron tasas parecidas de eficacia (fig. 23-4).[35] Sin embargo, se apreció una frecuencia elevada de cruce, desde el bretilio hacia la amiodarona, a causa de los efectos hipotensores, que se dieron más con el bretilio que con la amiodarona. La arritmia inicial específica –TV con hipotensión, FV o TV incesante– y la

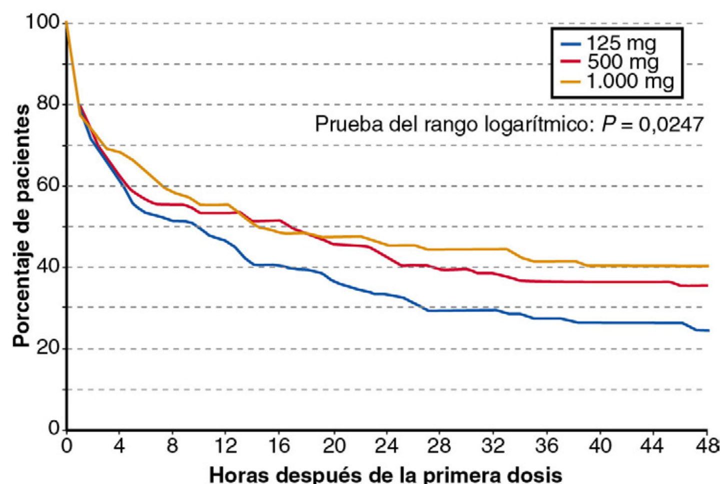


FIGURA 23-3 Comparación de tres dosis diferentes de amiodarona i.v. frente a arritmias ventriculares potencialmente mortales. La gráfica del análisis del tiempo transcurrido hasta el primer episodio revela diferencias significativas entre los grupos de dosificación ($P = 0{,}0247$). La causa más importante de la diferencia obedeció a la comparación emparejada entre los grupos tratados con las dosis de 1.000 y 125 mg ($P = 0{,}03$). *(Datos tomados de Scheinman MM, Levine JH, Cannom DS, et al.; Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. Dose-ranging study of intravenous amiodarone in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias.* Circulation *1995;92:3264-3272.)*

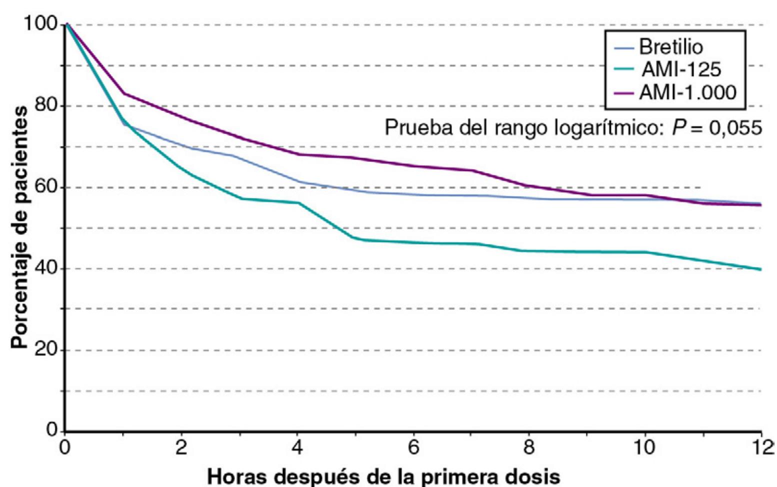


FIGURA 23-4 Comparación de dos dosis de amiodarona i.v. con el bretilio como tratamiento de la taquicardia ventricular (TV) y de la fibrilación ventricular (FV) recidivantes. La gráfica muestra el porcentaje acumulativo de pacientes que continuaron sin TV/FV en cada hora siguiente a la administración de la dosis inicial (solo se indican las primeras 12 h, período en el que ocurrieron la mayoría de los episodios). Existe, aparentemente, una separación entre la curva de la dosis baja de amiodarona y las curvas del bretilio y la dosis alta de amiodarona. Las diferencias entre los grupos rozaron la significación estadística ($P = 0{,}0545$). *AMI,* amiodarona. *(Datos tomados de Kowey PR, Levine JH, Herre JM, et al, for the Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. Randomized, double-blind comparison of intravenous amiodarone and bretylium in the treatment of patients with recurrent, hemodynamically destabilizing ventricular tachycardia or fibrillation.* Circulation *1995;92:3255-3263.)*

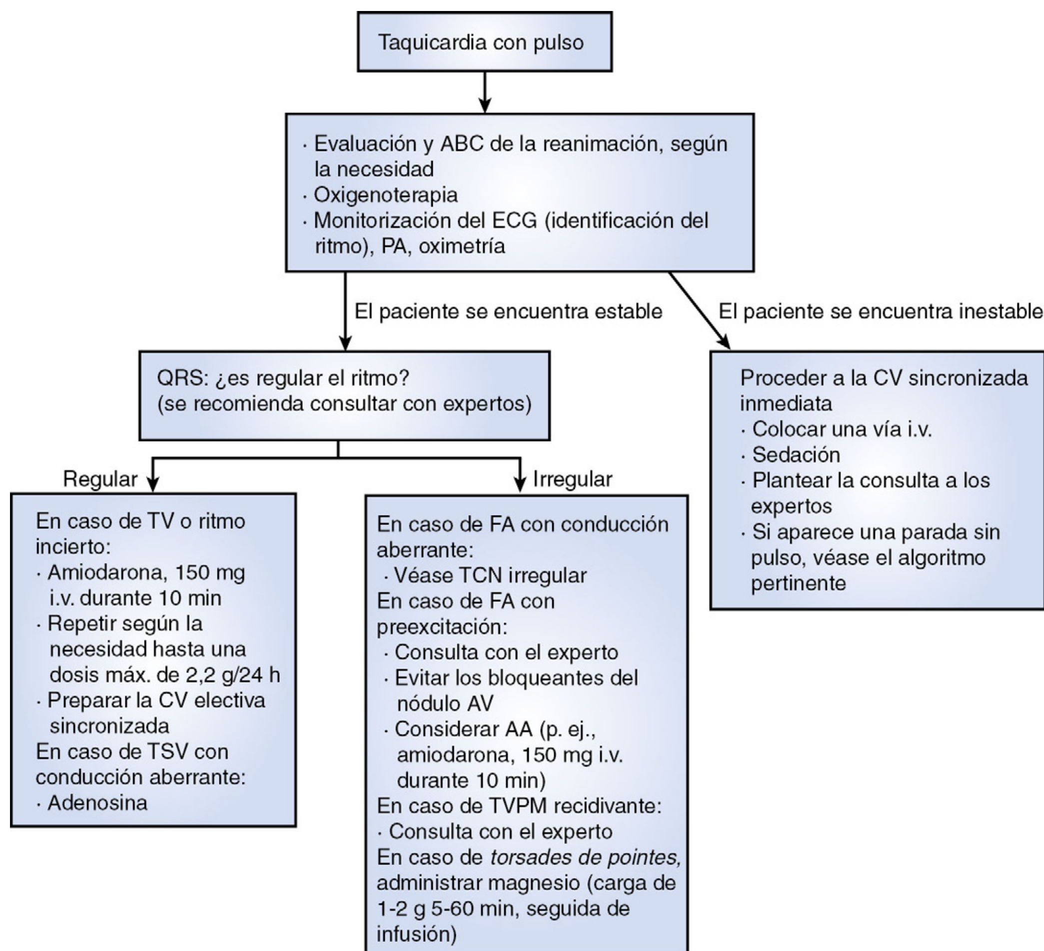


FIGURA 23-5 Algoritmo para la taquicardia con pulso. *AA,* antiarrítmico; *AV,* auriculoventricular; *CV,* cardioversión; *ECG,* electrocardiograma; *FA,* fibrilación auricular; *i.v.,* intravenosa; *PA,* presión arterial; *TCE,* taquicardia de complejo estrecho; *TSV,* taquicardia supraventricular; *TV,* taquicardia ventricular; *TVPM,* taquicardia ventricular polimorfa. *(Modificado de ACLS protocol: approach to stable tachycardia. En Field JM, editor:* Advanced cardiovascular life support provider manual. *Dallas, TX, 2006, American Heart Association, pp 97-100.)*

gravedad de la disfunción ventricular izquierda no influyeron en la eficacia de la amiodarona.[36]

A pesar de su incorporación a las guías de RCP avanzada (fig. 23-5), existen pocos indicios directos a favor del uso de la amiodarona i.v. para la interrupción rápida de la TV monomorfa sostenida con estabilidad hemodinámica. La revisión retrospectiva de un número relativamente bajo de pacientes indicó que la amiodarona i.v., en dosis de 150 a 300 mg, poseía bastante poca eficacia para la interrupción inmediata de la TV monomorfa con buena tolerancia hemodinámica: del 15 al 29% de los enfermos obtuvieron la supresión farmacológica en un plazo de 15 a 20 min.[38,39] La eficacia para la supresión inmediata de la TV con buena tolerancia hemodinámica se elevó algo más en un estudio: el 42% de los pacientes en los primeros 31 min.[40] En un estudio más reciente sobre la formulación acuosa de la amiodarona, el 78% de los enfermos lograron interrumpir de inmediato la TV refractaria a las descargas previas, y dos tercios de las interrupciones ocurrieron tras aplicar un solo bolo de 150 mg.[22] La amiodarona ofreció resultados superiores a la lidocaína como tratamiento de la TV refractaria a las descargas.[22]

Aun cuando la TV recidive después del tratamiento inicial con amiodarona, puede tardar algo en actuar y se tolera mejor. La amiodarona frena la conducción, prolonga el estado refractario y también el ciclo de la TV. El tratamiento combinado con otros antiarrítmicos de clase I ayuda en algunas instancias de TV refractaria recidivante. La asociación de un antiarrítmico de clase I con la amiodarona suele frenar más la frecuencia de la TV, lo que mejora la tolerancia hemodinámica y, en ocasiones, suprime la inducibilidad.[41,42]

Existe una enorme variación individual en el tiempo de respuesta a la amiodarona cuando se inicia el tratamiento i.v.; por eso, se propone una observación cuidadosa y el ajuste de la dosis. Puede verse hipotensión con la infusión inicial rápida, que mejora bajando la velocidad de administración. Durante la infusión en bolo también se dan efectos inótropos negativos pasajeros, que resultan más acusados si hay disfunción grave del VI. Estos efectos adversos quizá mejoren prolongando el período de carga. A pesar de la carga farmacológica inicial, algunos enfermos con una recidiva temprana de la TV precisan bolos suplementarios. La dosis i.v. recomendada para la carga de amiodarona es de 150 mg durante 10 min, seguida de la infusión de 1 mg/min durante 6 h y luego de 0,5 mg/min. Se pueden repetir dosis adicionales de carga, tantas veces como sea necesario, hasta un máximo de 2,2 g en 24 h (v. tabla 23-1).

La formulación acuosa más reciente de amiodarona i.v. brinda una importante ventaja, el riesgo escaso de hipotensión yatrógena con respecto a la formulación previa.[43] La hipotensión es el efecto adverso más habitual de la amiodarona i.v. y se atribuye a los disolventes vasoactivos de la formulación convencional, en concreto al polisorbato 80 y al alcohol bencílico, que sirven para mantener la amiodarona disuelta porque no son hidrosolubles. En estudios previos y controlados, la hipotensión afectó al 15-26% de los enfermos tratados con la formulación original de amiodarona i.v., que contenía polisorbato 80.[35-37] En un estudio donde se comparó la administración rápida de una nueva formulación acuosa de amiodarona i.v. frente a la lidocaína, la hipotensión se dio en un porcentaje similar de pacientes tratados con amiodarona en lugar de lidocaína (11 frente a 19%, respectivamente; P = no significativa).[43] Se concluyó que la formulación acuosa de amiodarona resultaba tan segura como la lidocaína, en lo que respecta a la hipotensión (con la administración rápida).

En situaciones clínicas de TV recurrente, incesante o sostenida, la experiencia de nuestro grupo es que se necesitan varios bolos de amiodarona; hemos administrado más de 2 g/día en los primeros 2-3 días. En estos estados de tormenta TV hay que mantener, en ocasiones, la velocidad de infusión en 1 mg/min durante 24 a 48 h, si el enfermo lo tolera, sobre todo si no se puede proceder a la ablación de la TV. En el caso de una TV muy frecuente, en los primeros días se precisa, a veces, un tratamiento antiarrítmico combinado. Para suprimir o reducir las arritmias incesantes o mejorar la tolerancia hemodinámica hay que combinar, en ocasiones, la amiodarona, la lidocaína y la procainamida. Si no se logra suprimir la TV con la medicación y la ablación de la TV no da resultado, se puede plantear el trasplante de corazón si el paciente es un buen candidato.

MAGNESIO

Se ha empleado el magnesio i.v. para tratar la taquicardia ventricular polimorfa yatrógena y las arritmias ventriculares inducidas por la digoxina. Es posible que su eficacia se deba a la supresión de la actividad inducida y a la repolarización ventricular transmural más homogénea. En cambio, el magnesio no parece surtir efecto frente a la TV monomorfa sostenida. En los enfermos coronarios con normomagnesemia, el magnesio no interrumpe de inmediato la TV monomorfa sostenida, hemodinámicamente estable e inducida, motivada por una reentrada.[44]

SOBREESTIMULACIÓN VENTRICULAR

Además de los antiarrítmicos, una modalidad eficaz para abortar la TV monomorfa sostenida y, en ocasiones, reducir o evitar la necesidad de varias cardioversiones es la sobreestimulación (fig. 23-6). Este tipo de tratamiento «indoloro» se aplica sistemáticamente por medio de los DCI en forma de *estimulación antitaquicárdica,* aunque para la sobreestimulación se puede insertar también un catéter temporal de estimulación transvenosa en el VD a través de la vena subclavia femoral. La posibilidad de abortar de manera efectiva la arritmia depende de varios factores, entre ellos la frecuencia de la TV. Muchos antiarrítmicos frenan la frecuencia de la TV y hacen que la taquicardia resulte, a menudo, más fácil de interrumpir mediante estimulación. En las TV monomorfas recurrentes, incesantes o sostenidas (tormenta TV), la interrupción mediante estimulación intermitente constituye una opción razonable hasta que los antiarrítmicos i.v. han desplegado todos sus efectos o se dispone de una modalidad más definitiva, como la ablación con catéter. En ocasiones, la interrupción mediante estimulación acelera la taquicardia o hace que una TV monomorfa con buena tolerancia hemodinámica evolucione hacia una TV polimorfa o FV; por eso, es necesario disponer de equipos de cardioversión externa.

Según las guías para el tratamiento de los pacientes con arritmias ventriculares de la ACC/AHA/ESC, la inserción transvenosa de un catéter de estimulación ayuda a tratar a los pacientes con una TV monomorfa sostenida, refractaria a la cardioversión, o con recidivas frecuentes a pesar de la medicación antiarrítmica, con una recomendación de clase IIa (peso de la evidencia C).[17]

CARDIOVERSIÓN

Si el paciente conserva el pulso durante la TV sostenida, se aconseja la cardioversión sincronizada si no se ha cortado satisfactoriamente la TV con la amiodarona i.v.[18] La cantidad de energía descargada en las primeras tentativas suscita controversia, pero debe ser la suficiente para lograr la cardioversión inmediata, con objeto de evitar varias descargas y fracasos repetidos. Estos últimos se dan en la isquemia por una TV prolongada y en las lesiones causadas por varias descargas. De ordinario, se precisa menos de 100 J para cortar la TV monomorfa. El protocolo de RCP avanzada aconseja comenzar descargando 100 J frente a la TV monomorfa sostenida con pulso y continuar con 200, 300 y finalmente 360 J si las primeras descargas no dan el resultado apetecido.[18] Los desfibriladores modernos liberan, de manera característica, descargas bifásicas, que son más eficaces que las monofásicas. Antes de las tentativas de cardioversión es necesario sedar adecuadamente al enfermo.

ESTUDIO PARA DESCARTAR CAUSAS POTENCIALMENTE REVERSIBLES DE TAQUICARDIA

Aunque la TV monomorfa sostenida revela un sustrato arrítmico primario, en el seno de una cardiopatía estructural, hay que efectuar una evaluación para descartar causas reversibles. Es necesario excluir la isquemia o un infarto agudo mediante el ECG, análisis de troponinas y estudios de imagen. El cateterismo cardíaco o la prueba de esfuerzo están indicados para averiguar si persiste el riesgo de isquemia mantenida y descartar la necesidad de revascularización. Hay que excluir también alteraciones electrolíticas y una actividad proarrítmica yatrógena. En el estudio Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator (AVID), un estudio de prevención secundaria con DCI, los pacientes con una causa potencialmente transitoria o corregible de TV/FV (que no podían aspirar a la aleatorización, pero que fueron seguidos a través del registro) continuaron con un riesgo alto de muerte. La tasa de mortalidad no difirió e incluso pudo resultar peor que la de la población con TV/FV primarias.[45] Esto indica que factores tales como las alteraciones electrolíticas o la isquemia no representaban la causa primaria, aunque quizá precipitaron la arritmia de pacientes con un sustrato arritmógeno de base.

Taquicardia ventricular polimorfa

La TV polimorfa, asociada con un intervalo QT normal, suele obedecer a isquemia o infarto agudos y puede degenerar, de inmediato, en una FV. Si la TV polimorfa se asocia con un intervalo QT largo, este síndrome se denomina taquicardia ventricular polimorfa *(torsades de pointes)* (fig. 23-7). Este tipo de taquicardia se asocia a una repolarización prolongada, generalmente dependiente de las pausas, con una extrasístole tardía acoplada (intervalo iniciador largo-corto). La taquicardia no suele resultar sostenida, sino que cede de forma espontánea, pero puede recidivar con frecuencia y exigir una profilaxis y la corrección o eliminación de los factores precipitantes, como los señalados en el cuadro 23-1.

El tratamiento recomendado de la TV polimorfa con un intervalo QT largo es la administración i.v. de magnesio en dosis de 1 a 2 g durante

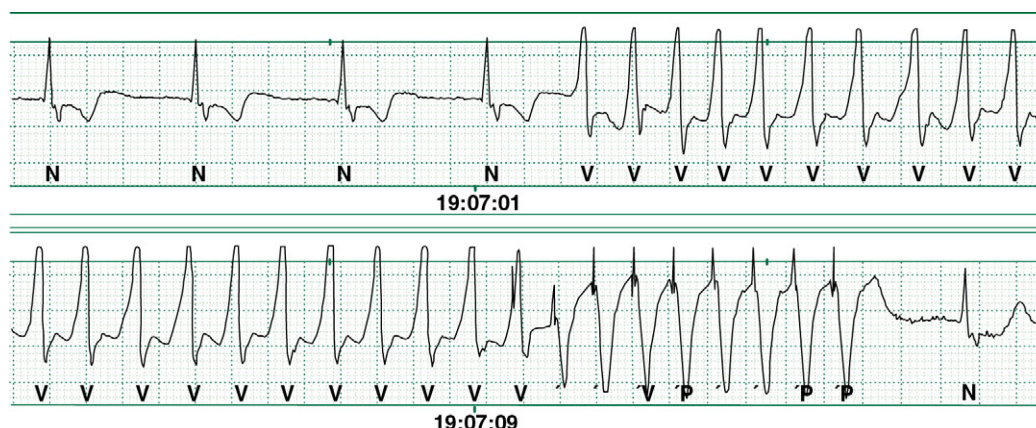


FIGURA 23-6 Estimulación antitaquicárdica. La taquicardia ventricular monomorfa se aborta eficazmente con la sobreestimulación.



FIGURA 23-7 Taquicardia ventricular polimorfa *(torsades de pointes)*. Taquicardia ventricular polimorfa con eje cambiante del complejo QRS («torsión» alrededor de la línea de base); intervalo QT largo.

Cuadro 23-1 Causas frecuentes de la taquicardia ventricular polimorfa *(torsades de pointes)*

Antiarrítmicos
- Clase Ia (quinidina, disopiramida, procainamida)
- Clase III (sotalol, ibutilida, dofetilida, dronedarona)

Antibióticos (eritromicina, azitromicina, ciprofloxacino, claritromicina, levofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol)
Antihistamínicos (terfenadina, astemizol)
Antianginosos (bepridil)
Antipalúdicos (halofantrina, cloroquina)
Antimicóticos (ketoconazol)
Antilipémicos (probucol)
Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, nortriptilina)
Neurolépticos (haloperidol, clorpromacina, risperidona, tioridacina)
Opiáceos (metadona)
Estimulantes (cocaína)
Estimulantes del tránsito gastrointestinal (cisaprida)
Hipocolesterolemiantes (probucol)
Alteraciones electrolíticas
- Hipopotasemia
- Hipomagnesemia

Defectos de los canales iónicos (síndrome congénito de QT largo)
Bradicardia

5 a 60 min, seguida de una infusión, de acuerdo con el protocolo de RCP avanzada (v. fig. 23-5).[18] La eficacia del magnesio i.v. se apoya en una serie de casos, en la que los 12 pacientes respondieron a un bolo único repetido de 2 g más la infusión (3 a 20 mg/min), hasta que el intervalo QT descendió por debajo de 500 ms; no se advirtieron efectos adversos.[46] La retirada de los fármacos precipitantes, la reposición del potasio, la administración de isoprenalina y la estimulación pasajera (en caso de bradicardia) también ayudan.

Tratamiento de la parada cardíaca

Epidemiología y principios generales

Cuando la TV hace que la circulación cese (TV sin pulso), ocurre una *parada cardíaca*. Alrededor de 350.000 personas de Norteamérica son reanimadas cada año tras presentar una parada cardíaca súbita. Cerca del 25% de los episodios de parada cardíaca súbita se atribuyen a arritmias ventriculares sin pulso.[47] Los pacientes con una parada cardíaca que presentan una arritmia ventricular sin pulso, por ejemplo TV sin pulso o FV, tienen muchas más posibilidades de sobrevivir a la parada que los que presentan un ritmo cardíaco inicial diferente, por ejemplo asistolia o actividad eléctrica sin pulso (AESP).[48] El pronóstico más favorable de las arritmias ventriculares sin pulso se debe sobre todo a dos factores. En primer lugar, las arritmias ventriculares sin pulso se pueden tratar mediante desfibrilación que restablece la circulación, mientras que no ocurre lo mismo con los otros ritmos iniciales. En segundo lugar, las arritmias ventriculares sin pulso suelen indicar que la parada cardíaca súbita obedece a una causa cardíaca, mientras que los demás ritmos dependen, casi siempre, de una etiología extracardíaca y, en ocasiones, el trastorno subyacente responde peor al tratamiento. Por eso, las intervenciones terapéuticas frente a la parada cardíaca por una arritmia ventricular sin pulso pueden, en verdad, salvar la vida del enfermo y los principios fundamentales para tratar este trastorno forman parte integral de la educación de los profesionales sanitarios.

Cuando ocurre una parada cardíaca súbita, hay que tomar una serie de medidas críticas a través de la llamada *cadena de supervivencia*. El paradigma de la cadena de supervivencia (fig. 23-8) para tratar la parada cardíaca cuenta con cinco elementos: 1) el reconocimiento inmediato de la parada cardíaca y la activación del sistema de respuesta ante emergencias; 2) la RCP eficaz; 3) la desfibrilación temprana; 4) medidas avanzadas de soporte vital, y 5) la prestación de asistencia tras la parada cardíaca (p. ej., hipotermia terapéutica).[49] El resto de este capítulo se centrará en los elementos de este paradigma para tratar la parada cardíaca de los adultos.

Reanimación cardiopulmonar básica y avanzada

Para que la RCP surta efecto, debe aplicarse sin demora. Por eso es imprescindible el reconocimiento inmediato de la parada cardíaca y la activación del sistema de respuesta ante emergencias. Cuando comienza la parada cardíaca, el enfermo deja de responder. A pesar de que cese la respiración, en los primeros momentos de la parada se observa un jadeo agónico. La verificación del pulso –es decir, la palpación de la presencia o ausencia de pulso en las grandes arterias– no suele resultar fiable, ni siquiera en manos de profesionales sanitarios bien formados.[50] Como la prolongación de las tentativas para detectar el pulso puede retrasar el inicio de la RCP, la reanimación comenzará de inmediato si el enfermo está inconsciente y no respira o si presenta un jadeo agónico.[49]

MASAJE TORÁCICO

El masaje torácico proporciona circulación al corazón y al cerebro hasta que se restablece la circulación espontánea de manera efectiva. El masaje torácico genera gasto cardíaco, al incrementar la presión intratorácica y comprimir directamente el corazón. El masaje se aplica sobre el esternón, con el paciente en decúbito supino. Se apoya el talón de una mano sobre la mitad inferior del esternón y se coloca el talón de la otra sobre la primera, de forma paralela. Se recomienda efectuar un masaje con una profundidad de 5 cm, si se trata de un adulto; para ello, se requiere, de ordinario, bastante fuerza. La frecuencia recomendada del masaje es de 100 o más compresiones por minuto. El lema actual de la AHA es «aprieta fuerte y rápido». Esta simple instrucción subraya la importancia determinante del masaje torácico vigoroso para restablecer la circulación espontánea.[51] Además, conviene que la pared torácica retroceda por completo, entre un masaje y otro, porque de lo contrario se reduce el gasto



FIGURA 23-8 El paradigma de la cadena de supervivencia de la American Heart Association. Los eslabones de la cadena representan las medidas críticas para optimizar las posibilidades de sobrevivir a la parada cardíaca. De izquierda a derecha se ven estos eslabones: 1) reconocimiento inmediato de la parada cardíaca y activación del sistema de respuesta frente a las emergencias; 2) reanimación cardiopulmonar temprana y eficaz; 3) desfibrilación, si procede; 4) medidas avanzadas de reanimación cardiopulmonar, y 5) asistencia después de la parada cardíaca, incluida la hipotermia terapéutica si procede. *(Tomado de Travers AH, Rea TD, Bobrow BJ, et al. Part 4. CPR overview: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care.* Circulation *2010;122[18 Suppl 3]:S676-684.)*

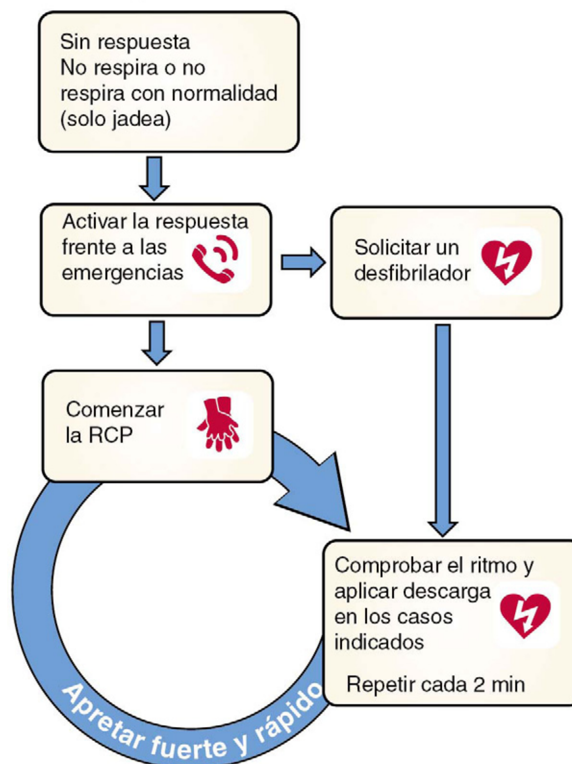


FIGURA 23-9 Algoritmo simplificado para la reanimación cardiopulmonar (RCP) básica de la American Heart Association. *(Tomado de Travers AH, Rea TD, Bobrow BJ, et al. Part 4. CPR overview: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care.* Circulation *2010;122[18 Suppl 3]:S676-S684.)*

cardíaco. Debido a la fatiga, la calidad del masaje torácico suele ir disminuyendo con el tiempo. Por eso, la persona que efectúa el masaje quizá no se dé cuenta del cansancio o de la menor calidad del masaje;[52] se aconseja cambiar de reanimador cada 2 min. Aunque, en la actualidad, existen numerosos aparatos para el masaje mecánico automático, ninguno de los resultados clínicos a largo plazo respalda su aplicación sistemática.

La calidad de la RCP es uno de los principales determinantes del resultado de la parada cardíaca.[53] Uno de los objetivos fundamentales, relacionado con la calidad de la RCP, es minimizar la interrupción del masaje. Tradicionalmente se han cometido interrupciones frecuentes del masaje durante la RCP y ese tiempo, sin masaje, ascendía, al final, a un período considerable de toda la reanimación.[53] Los posibles motivos para interrumpir el masaje son la verificación del pulso, el análisis del ritmo, la rotación de reanimadores, la aplicación de intervenciones, la colocación de una vía aérea y las pausas previas a las descargas. Todos estos motivos potenciales de interrupción deben minimizarse al máximo. Las pausas para las rotaciones de reanimador o para que el profesional sanitario compruebe el pulso no deben durar más de unos segundos.[51] Si se minimiza la pausa previa a la descarga, hay más probabilidades de que la desfibrilación surta efecto y mejore el desenlace clínico.[54]

DESFIBRILACIÓN

El otro paso vital para la reanimación de un paciente con parada cardíaca, motivada por una arritmia ventricular sin pulso, es la desfibrilación. El intervalo entre la parada y la desfibrilación determina el desenlace: la supervivencia disminuye claramente a medida que aumenta el tiempo transcurrido hasta la desfibrilación.[55] Por eso, la desfibrilación debe efectuarse lo antes posible. Con el advenimiento de los DEA y su difusión por los lugares públicos, las víctimas de una parada cardíaca extrahospitalaria pueden ser reanimadas por personas legas, que disponen de los dos elementos para una RCP eficaz, el masaje torácico y la desfibrilación. En la figura 23-9 se ilustra el algoritmo de la AHA para la reanimación cardíaca avanzada del adulto, que incluye estos elementos.

REANIMACIÓN RESPIRATORIA

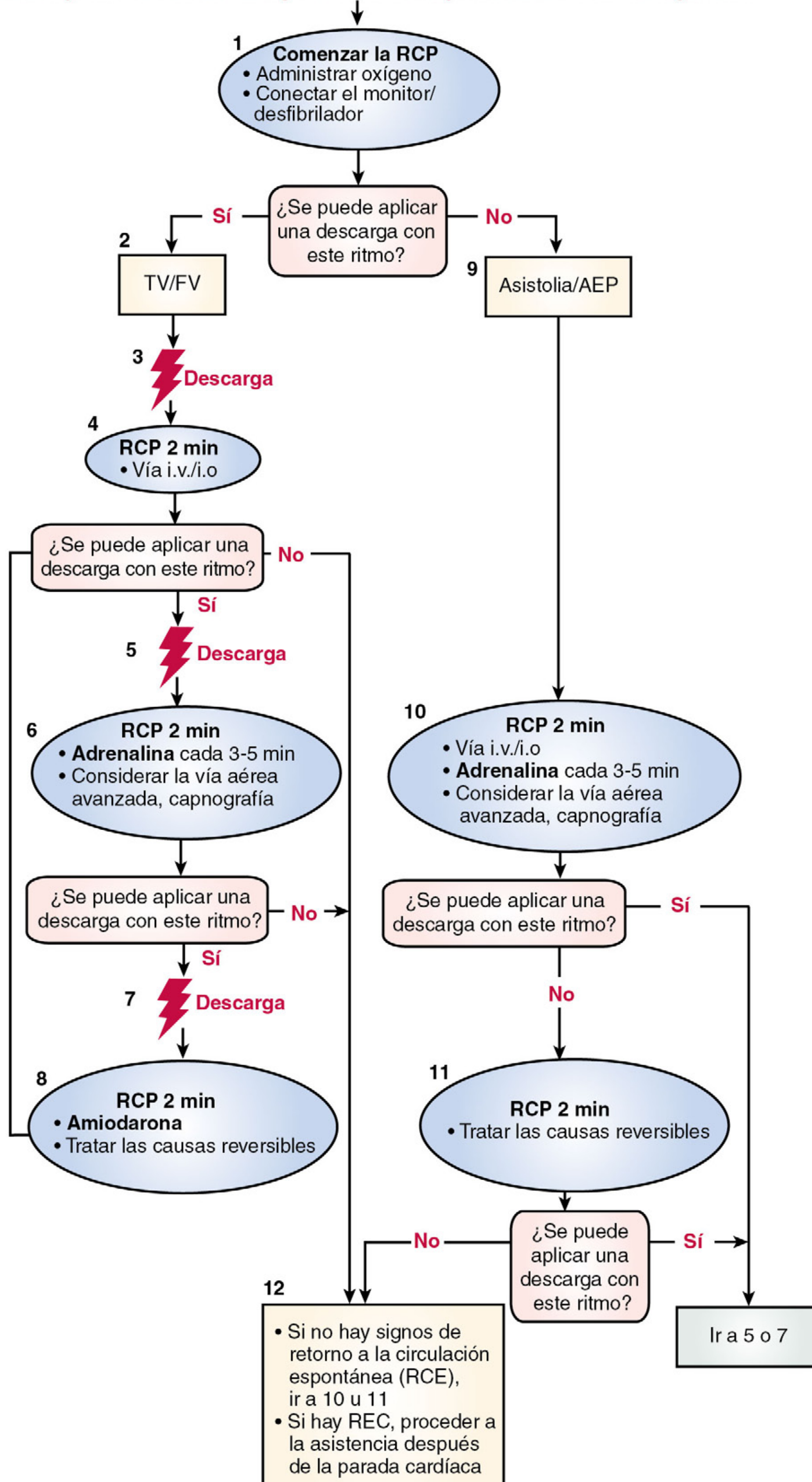
Las recomendaciones modernas de la AHA acerca de la ventilación pulmonar durante la RCP dependen del grado de formación del reanimador.[51] Si se trata de un profesional sanitario entrenado, la relación aconsejada es de 30 masajes por cada 2 respiraciones hasta que se coloque una vía aérea avanzada; luego, una vez colocada esta, se continúa con el masaje torácico y se aplica una respiración cada 6 a 8 s. La aplicación de un número excesivo de respiraciones (si se comprime demasiadas veces la bolsa o el ambú) puede resultar perjudicial, desde el punto de vista hemodinámico, por el incremento en la presión intratorácica y la disminución del gasto cardíaco durante la RCP y hay que evitarla.

Ya no se recomienda la respiración boca a boca por parte de personas legas, no formadas, que intentan reanimar a víctimas de una parada cardíaca extrahospitalaria. En su lugar, la estrategia aconsejada pasa únicamente por el masaje, es decir, la RCP «con las manos».[51] La justificación es doble: en primer lugar, una RCP basada exclusivamente en el masaje mejora el número de compresiones eficaces aplicadas al paciente, porque no es necesario interrumpir la RCP para efectuar la respiración boca a boca; en segundo lugar, no se precisa el contacto de una boca con otra y eso reduciría una de las barreras percibidas por los miembros de la comunidad para efectuar la RCP y facilitaría su aplicación por cualquier testigo de la parada. Los datos conocidos sobre las paradas cardíacas extrahospitalarias revelan que la RCP basada únicamente en el masaje no proporciona peores resultados que la RCP acompañada de la respiración boca a boca; así pues, cabe concluir que la RCP, basada únicamente en el masaje práctico, es tan segura y puede ser más eficaz.[56-58] Por las razones comentadas, la técnica que se prefiere enseñar hoy a la población general es la RCP basada en el masaje torácico.

REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR AVANZADA

Existen otras consideraciones de interés para tratar a los pacientes con una parada cardíaca, destinadas específicamente a los profesionales sanitarios formados, como puede ser el tratamiento farmacológico. El algoritmo de la RCP avanzada de la AHA se muestra en la figura 23-10.[59]

El objetivo principal del tratamiento farmacológico es facilitar la consecución de la circulación espontánea y mantenerla. El pilar de las intervenciones farmacológicas son los vasopresores. Se recomienda adrenalina (1 mg) por vía i.v. o intraósea (i.o.) cada 3 a 5 min, mientras dure la reanimación y hasta que se restablezca la circulación espontánea.[59] Si no se puede establecer ninguna vía i.v./i.o., la adrenalina se administrará a través del tubo endotraqueal en una dosis más alta (2 a 2,5 mg). Si se desea, se puede reemplazar la primera o la segunda dosis de adrenalina por vasopresina (40 mg i.v./i.o.). La amiodarona es el antiarrítmico preferido para la reanimación. Cuando el paciente con FV/TV no responde a la RCP, se aconseja la desfibrilación, el tratamiento vasopresor y la amiodarona (primera dosis: 300 mg i.v./i.o.; segunda dosis: 150 mg i.v./i.o.).[59] Hay que recordar que, hace poco, desapareció del algoritmo de RCP avanzada el uso de atropina frente a la actividad



Calidad de la RCP
- Apretar fuerte (≥5 cm) y rápido (≥100/min) y dejar que retroceda el tórax
- Minimizar las interrupciones del masaje
- Evitar la ventilación pulmonar excesiva
- Cambiar de reanimador cada 2 min
- Si no se coloca una vía aérea avanzada, la relación es de 30 compresiones por cada 2 respiraciones
- Capnografía cuantitativa
  – Si $PETCO_2$ < 10 mmHg, intentar mejorar la calidad de RCP
- Presión intraarterial
  – Si la presión en la fase de relajación (diastólica) es <20 mmHg, intentar mejorar la calidad de la RCP

Retorno de la circulación espontánea (RCE)
- Pulso y presión arterial
- Incremento sostenido y brusco de $PETCO_2$ (habitualmente ≥ 40 mmHg)
- Ondas espontáneas de presión arterial en el monitor intraarterial

Descarga
- **Bifásica:** recomendación del fabricante (120-200 J); si se desconoce, aplicar la máxima posible. La segunda dosis y las posteriores deben ser equivalentes; se puede aplicar una dosis mayor
- **Monofásica:** 360 J

Tratamiento farmacológico
- **Adrenalina, dosis i.v./i.o.:** 1 mg cada 3-5 min
- **Vasopresina, dosis i.v./i.o.:** la primera o segunda dosis de adrenalina se puede sustituir por 40 unidades de vasopresina
- **Amiodarona, dosis i.v./i.o.:** Primera dosis: 300 mg, en bolo Segunda dosis: 150 mg

Vía aérea avanzada
- Vía supraglótica o intubación endotraqueal
- Capnografía (análisis de la forma de la onda) para confirmar y supervisar la colocación del tubo ET
- 8-10 respiraciones/min con masaje torácico continuo

Causas reversibles
– Hipovolemia
– Hipoxia
– Hidrogeniones (acidosis)
– Hipo-/hiperpotasemia
– Hipotermia
– Neumotórax a tensión
– Taponamiento cardíaco
– Toxinas
– Trombosis pulmonar
– Trombosis coronaria

FIGURA 23-10 Algoritmo para la reanimación cardíaca avanzada de la American Heart Association. *AEP,* actividad eléctrica sin pulso; *ET,* endotraqueal; *FV,* fibrilación ventricular; *i.o.,* intraósea; *i.v.,* intravenosa; *$PETCO_2$,* presión teleespiratoria de dióxido de carbono; *RCE,* retorno de la circulación espontánea; *RCP,* reanimación cardiopulmonar; *TV,* taquicardia ventricular. *(Tomado de Neumar RW, Otto CW, Link MS, et al. Part 8. Adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care.* Circulation *2010;122[18 Suppl 3]:S729-S767.)*

eléctrica sin pulso/asistolia y que no se dispone de suficiente evidencia para recomendar la administración de bicarbonato sódico por sistema durante la reanimación.

Otra reflexión importante es que, en algunos estudios, se ha comprobado que las medidas avanzadas de RCP no mejoran los resultados clínicos, si se comparan con las básicas;[60] por eso, se sigue debatiendo la importancia de los citados tratamientos sobre los resultados en el contexto de la parada cardíaca.

Tratamiento después de la parada cardíaca

Aun cuando el corazón vuelva a latir y se restablezcan el pulso, los enfermos con una parada cardíaca siguen teniendo una probabilidad alta de morir. Después de la reanimación, cerca del 60% de los enfermos que han sufrido una parada cardíaca fuera del hospital no sobreviven hasta el alta hospitalaria. El retorno de la circulación espontánea causa una lesión global por isquemia y reperfusión (I/R), con secuelas neurológicas potencialmente catastróficas. La causa primaria de muerte de estos enfermos es la lesión cerebral que sigue, de ordinario, a la lesión I/R grave; hoy se admite que las intervenciones terapéuticas tempranas, iniciadas después de restablecer la circulación espontánea, mejoran esta perspectiva. En concreto, según revelan los estudios clínicos, la hipotermia terapéutica leve tras recuperar la circulación espontánea mejora la evolución neurológica y la supervivencia; esta es la primera prueba destacable de que la lesión anóxica cerebral resulta, en efecto, susceptible de tratamiento. Por eso, el tratamiento que sigue al restablecimiento espontáneo de la circulación se considera hoy un eslabón crucial en la cadena de supervivencia que se aplica para combatir la parada cardíaca (v. fig. 23-8).[61] Si se recupera el pulso con la RCP y la desfibrilación, hay que iniciar de inmediato las medidas terapéuticas pertinentes.

MEDIDAS GENERALES

Los pacientes reanimados de una parada cardíaca deben ingresar en una unidad de cuidados intensivos (UCI), donde se procede a una asistencia global que incluye estas medidas:[62]

- Medidas intensivas de soporte para optimizar los índices cardiovasculares y la perfusión de los órganos vitales
- Hipotermia terapéutica para limitar el daño neurológico
- Emisión del pronóstico neurológico basada en la evidencia, para evitar pronósticos neurológicos desfavorables erróneos establecidos de manera prematura
- Laboratorio para intervenciones de cateterismo cardíaco por si fuera necesaria la intervención coronaria percutánea antes del ingreso en la UCI, si se considera que la parada cardíaca obedece a un infarto agudo de miocardio

MEDIDAS DE TRATAMIENTO INTENSIVO

Casi la mitad de los pacientes reanimados de una parada cardíaca sufrirán una inestabilidad hemodinámica importante después de recuperar espontáneamente la circulación, hecho que debe preverse.[63] En ningún estudio clínico se ha investigado si los objetivos específicos asociados a los índices hemodinámicos mejorarían la evolución después de la parada cardíaca,[64] pero los expertos se muestran partidarios de optimizar la hemodinámica y la perfusión orgánica.[61] No se ha realizado ningún estudio de intervención aunque conviene actuar radicalmente y elevar la presión arterial de los pacientes que mantienen una hipotensión llamativa tras la reanimación, puesto que la hipotensión arterial posterior a la reanimación comporta tasas mucho mayores de mortalidad.[63]

La exposición a la hiperoxia, es decir una presión parcial de oxígeno excesivamente alta en la sangre arterial, conlleva una evolución desfavorable de los adultos reanimados de una parada cardíaca e ingresados en una UCI.[65] Estos datos respaldan los hallazgos de numerosos estudios experimentales con modelos animales, en los que la exposición a la hiperoxia después de la recuperación espontánea de la circulación empeoró las alteraciones histopatológicas cerebrales y la función neurológica.[67-70] Al parecer, el aporte de oxígeno al encéfalo dañado resulta paradójico; si no se aporta suficiente oxígeno, la anoxia cerebral podría empeorar, y si se aporta demasiado se acentúa la síntesis de radicales libres de oxígeno, con la consiguiente lesión por reperfusión. No se ha realizado ningún estudio clínico sobre estrategias de reoxigenación (con ajustes rápidos del aporte) después de la parada cardíaca, y de acuerdo con la opinión de los expertos, conviene limitar la exposición innecesaria a una fracción excesiva de oxígeno en el aire espirado y mantener una saturación del oxígeno del 94% o más en la sangre arterial.[61]

HIPOTERMIA TERAPÉUTICA

La hipotermia terapéutica (HT), también denominada *hipotermia terapéutica suave,* es una estrategia de tratamiento que reduce la temperatura corporal para la neuroprotección del paciente reanimado de una parada. La temperatura corporal suele reducirse hasta 33-34 °C durante 12 a 24 h. El cerebro sufre una lesión por isquemia y reperfusión, tras la reanimación de la parada cardíaca, y si bien la gravedad de la lesión isquémica inicial (es decir, período sin flujo) no se puede mitigar, es posible, sin embargo, disminuir la intensidad de la lesión por reperfusión una vez que se restablece el flujo. Las neuronas no mueren instantáneamente tras la lesión por isquemia y reperfusión de la parada cardíaca; de hecho, en los modelos experimentales se ha comprobado que las alteraciones histopatológicas que siguen al restablecimiento espontáneo de la circulación tardan hasta 72 h en aparecer.[61] Esto deja un plazo para el tratamiento potencial del daño cerebral. En teoría, la HT protege al cerebro reduciendo los requerimientos metabólicos celulares o subcelulares, la disfunción mitocondrial, las alteraciones en la homeostasis de los iones cálcicos, la producción de radicales libres de oxígeno y la apoptosis.

En 2002 se publicaron dos estudios clínicos sobre la HT que marcaron un hito, uno de ellos aleatorizado y controlado y el otro semiempírico.[71,72] En ellos se probó la mejoría que aporta la HT a los supervivientes comatosos de una parada cardíaca extrahospitalaria con testigos, en la que el ritmo inicial era una FV.

En la figura 23-11 se ofrece el algoritmo de la AHA para la asistencia después de la parada cardíaca.[62] Si el paciente no responde satisfactoriamente a las órdenes verbales, una vez que recupera espontáneamente la circulación, esto indica un posible daño cerebral y hay que sopesar, verdaderamente, la HT. El clínico la aplicará cuanto antes, una vez que se recupere la circulación espontánea; se conocen varias modalidades para inducirla: dispositivos de refrigeración externa, dispositivos de refrigeración intravascular o la combinación de compresas de hielo, sábanas de refrigeración convencionales y la infusión i.v. de suero salino frío (4 °C). La ventaja de los dispositivos, diseñados específicamente para bajar la temperatura, es que cuentan, de ordinario, con módulos computarizados que regulan la velocidad de enfriamiento, basándose en un circuito de retroalimentación que monitoriza la temperatura central de forma continua. Con estos dispositivos se alcanza antes la temperatura deseada y se limita el riesgo de «sobreenfriamiento» (temperatura > 31,6 °C), que no es tan infrecuente con las compresas de hielo y las sábanas frías convencionales.[73] El mayor inconveniente de los dispositivos, en comparación con los métodos tradicionales, es el coste. Cualquiera que sea el método aplicado, se puede alcanzar de manera eficaz la temperatura deseada si el médico prescribe una serie de órdenes uniformes para inducir la HT.[74] Habitualmente, se recomienda mantener la hipotermia durante 12 a 24 h.[62] En estos momentos, se desconoce si los resultados mejorarían prolongando el tratamiento.

Los clínicos deben recordar una serie de complicaciones potenciales de la HT, como son la coagulopatía, la hipovolemia (diuresis fría), la hiperglucemia, la bradicardia y el riesgo potencial de sobreinfección. No obstante, estas complicaciones no suelen resultar graves, cuando aparecen, y si se mide la relación entre riesgo y beneficio, el riesgo de la lesión anóxica cerebral suele ser mayor que el asociado a estas complicaciones.

PRONÓSTICO NEUROLÓGICO

Emitir un pronóstico neurológico resulta complicado en los primeros días que siguen a la reanimación de una parada cardíaca.[75] Aunque algunos signos indiquen un pronóstico neurológico desfavorable, hay pocos verdaderamente fiables para la toma de decisiones terapéuticas, como la retirada de las medidas de soporte por las expectativas sombrías del caso. La norma general dicta que las decisiones

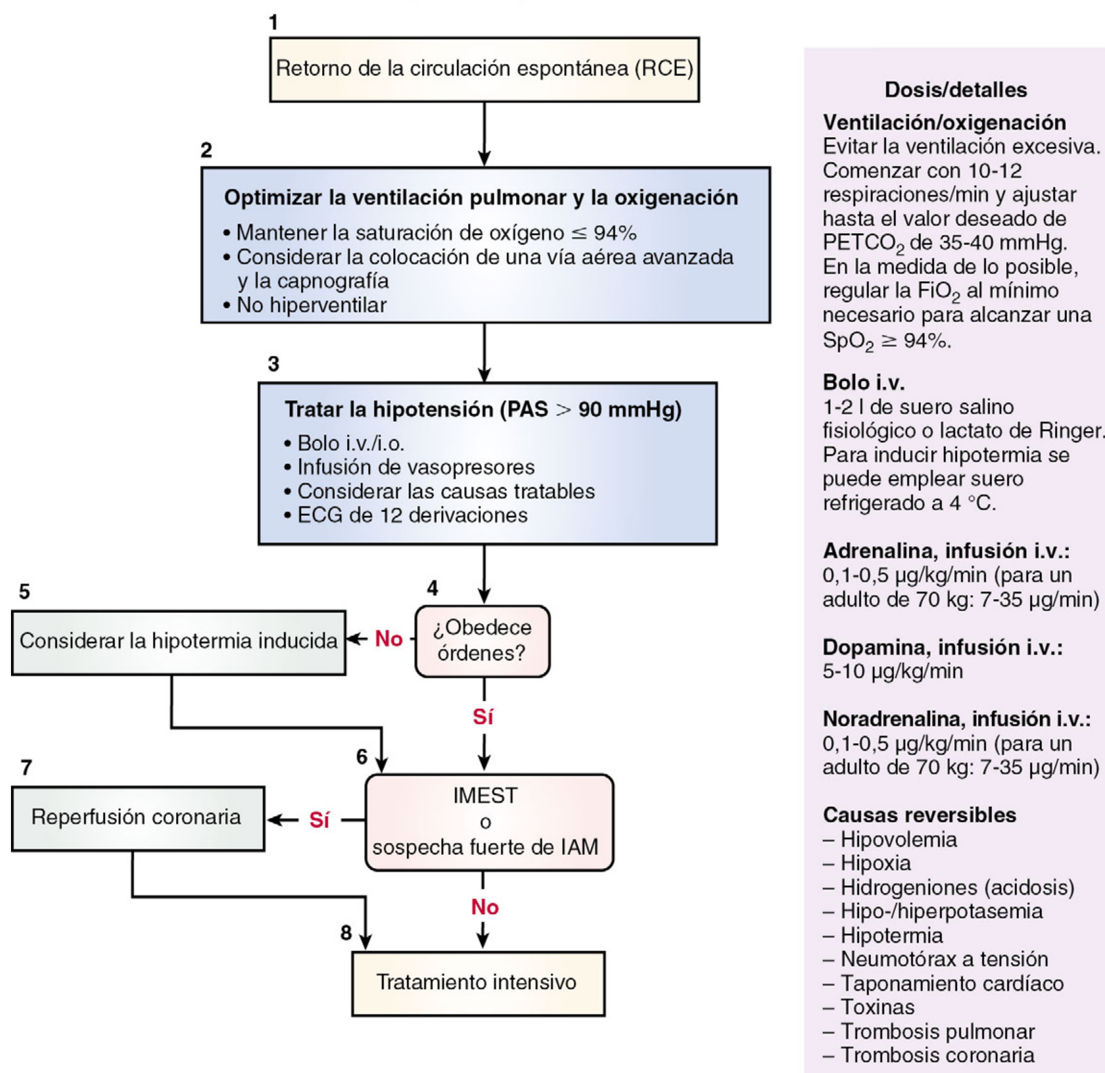


FIGURA 23-11 Algoritmo de la American Heart Association para la asistencia después de la parada cardíaca. *ECG,* electrocardiograma; *FiO_2,* fracción de oxígeno en el aire inspirado; *IAM,* infarto agudo de miocardio; *IMEST,* infarto de miocardio con elevación del segmento ST; *i.o.,* intraósea; *i.v.,* intravenosa; *PAS,* presión arterial sistólica; *$PETCO_2$,* presión teleespiratoria de dióxido de carbono; *RCE,* retorno de la circulación espontánea; *SpO_2,* saturación de oxígeno. *(Tomado de Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al. Part 9. Post–cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care.* Circulation *2010;122[18 Suppl 3]:S768-786.)*

sobre los signos neurológicos solo se tomen si la tasa de falsos positivos (TFP) –es decir, la tasa de predicción de un desenlace desfavorable que, finalmente, no resulta serlo– se aproxima a cero. Hay multitud de datos sobre la encefalopatía hipóxico-isquémica tras la parada cardíaca, pero son pocos los signos de la exploración neurológica con una TFP suficientemente baja en las primeras 72 h que siguen a la parada cardíaca y que justifican la restricción de las medidas de soporte.[61,76] El pronóstico neurológico no resulta nada fiable en las primeras 24 h después de la parada. Enfermos que han sobrevivido a una parada cardíaca y muestran inicialmente un coma pueden recuperarse plenamente, sobre todo si se aplica la HT. En general, el método recomendado consiste en aguardar 72 h, como mínimo, después de que se recupera espontáneamente la circulación general para emitir el pronóstico neurológico.[76] No obstante, debe admitirse que la inmensa mayoría de los datos sobre el pronóstico neurológico de la encefalopatía hipóxico-isquémica secundaria a la parada cardíaca se obtuvieron antes de conocer la eficacia de la HT; es decir, antes de que se dispusiera de un tratamiento para la lesión cerebral. El curso temporal óptimo para el pronóstico neurológico en esta población de pacientes puede diferir mucho, en primer lugar, porque el tratamiento modula a veces la lesión cerebral y, en segundo término, porque la temperatura corporal baja suele reducir el metabolismo de los sedantes empleados al inducir la HT. Después de la hipotermia, los efectos de la sedación tardan más en desaparecer. En algunos estudios contemporáneos, con una muestra reducida, se han obtenido buenos resultados neurológicos incluso con signos neurológicos desfavorables a las 72 h; dicho de otra manera, es posible que el intervalo para emitir el pronóstico neurológico deba alargarse en la población tratada con hipotermia.[77] En nuestro grupo, la norma es abstenerse en todos los casos del pronóstico neurológico hasta 72 h después del retorno de la circulación espontánea. Si se trata de un enfermo sometido a HT, vencido el límite de 72 h, efectuamos exploraciones neurológicas cada día y nos abstenemos del pronóstico neurológico mientras el enfermo prosigue la mejoría. Si no se advierten signos (ni siquiera sutiles) de mejoría neurológica durante 2 días consecutivos consideramos, por lo general, que el pronóstico neurológico resulta fiable en ese momento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, et al, (eds): *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*, 9th ed, Philadelphia, 2012, WB Saunders, pp 845-884.
2. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992;85:I2-I10.
3. Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:522-527.
4. Cannom DS. Prevention of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:S21-S24.
5. Rosamond W, Flegal K, Furie K, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. et al. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25-e146.
6. Weaver WD, Cobb LA, Hallstrom AP, et al. Considerations for improving survival from out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1986;15:1181-1186.
7. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Copass MK. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980-2000. *JAMA* 2002;288:3008-3013.
8. Bayés de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989;117:151-159.
9. Page RL, Joglar JA, Kowal RC, et al. Use of automated external defibrillators by a U.S. airline. *N Engl J Med* 2000;343:1210-1216.
10. Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, et al. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med* 2000 26;343(17):1206-1209.
11. Caffrey SL, Willoughby PJ, Pepe PE, Becker LB. Public use of automated external defibrillators. *N Engl J Med* 2002;347(16):1242-1247.
12. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, HAT Investigators. et al. Home use of automated external defibrillators for sudden cardiac arrest. *N Engl J Med* 2008;358:1793-1804.
13. Myerburg RJ, Interian A Jr, Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 1997;80:10F-19F.
14. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001;104:2158-2163.
15. Myerburg RJ, Kessler KM, Bassett AL, Castellanos A. A biological approach to sudden cardiac death: structure, function and cause. *Am J Cardiol* 1989;63:1512-1516.
16. Domanovits H, Paulis M, Nikfardjam M, et al. Sustained ventricular tachycardia in the emergency department. *Resuscitation* 1999;42:19-25.
17. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e247-e346.
18. Approach to stable tachycardia. In Field JM, (ed): *Advanced cardiovascular life support provider manual*, Dallas, TX, 2006, American Heart Association, pp 97-100.
19. Gorgels AP, van den Dool A, Hofs A, et al. Comparison of procainamide and lidocaine in terminating sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1996;78:43-46.
20. Nasir N Jr, Taylor A, Doyle TK, Pacifico A. Evaluation of intravenous lidocaine for the termination of sustained monomorphic ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease with or without healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994;74:1183-1186.
21. Armengol RE, Graff J, Baerman JM, Swiryn S. Lack of effectiveness of lidocaine for sustained, wide QRS complex tachycardia. *Ann Emerg Med* 1989;18:254-257.
22. Somberg JC, Bailin SJ, Haffajee CI, Amio-Aqueous Investigators. et al. Intravenous lidocaine versus intravenous amiodarone (in a new aqueous formulation) for incessant ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2002;90:853-859.
23. Marill KA, Greenberg GM, Kay D, Nelson BK. Analysis of the treatment of spontaneous sustained stable ventricular tachycardia. *Acad Emerg Med* 1997;4:1122-1128.
24. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 6: advanced cardiovascular life support. Section 1: introduction to ACLS 2000—overview of recommended changes in ACLS from the Guidelines 2000 Conference. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2000;102:186-189.
25. Hine LK, Laird N, Hewitt P, Chalmers TC. Meta-analytic evidence against prophylactic use of lidocaine in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989;149:2694-2698.
26. Wynn J, Torres V, Flowers D, et al. Antiarrhythmic drug efficacy at electrophysiology testing: predictive effectiveness of procainamide and flecainide. *Am Heart J* 1986;111:632-638.
27. Waxman HL, Buxton AE, Sadowski LM, Josephson ME. The response to procainamide during electrophysiologic study for sustained ventricular tachyarrhythmias predicts the response to other medications. *Circulation* 1983;67:30-37.
28. Interian A Jr, Zaman L, Velez-Robinson E, et al. Paired comparisons of efficacy of intravenous and oral procainamide in patients with inducible sustained ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1581-1586.
29. Callans DJ, Marchlinski FE. Dissociation of termination and prevention of inducibility of sustained ventricular tachycardia with infusion of procainamide: evidence for distinct mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:111-117.
30. Marill KA, deSouza IS, Nishijima DK, et al. Amiodarone or procainamide for the termination of sustained stable ventricular tachycardia: an historical multicenter comparison. *Acad Emerg Med* 2010;17:297-306.
31. Morrison LJ, Deakin CD, Morley PT, Advanced Life Support Chapter Collaborators. et al. Part 8. Advanced life support: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation* 2010;122:S345-S421.
32. Roy D, Waxman HL, Buxton AE, et al. Termination of ventricular tachycardia: role of tachycardia cycle length. *Am J Cardiol* 1982;50:1346-1350.
33. Ho DS, Zecchin RP, Richards DA, Uther JB, Ross DL. Double-blind trial of lignocaine versus sotalol for acute termination of spontaneous sustained ventricular tachycardia. *Lancet* 1994;344(8914):18-23.
34. Kowey PR, Marinchak RA, Rials SJ, Filart RA. Intravenous amiodarone. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1190-1198.
35. Kowey PR, Levine JH, Herre JM, Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. et al. Randomized, double-blind comparison of intravenous amiodarone and bretylium in the treatment of patients with recurrent, hemodynamically destabilizing ventricular tachycardia or fibrillation. *Circulation* 1995;92:3255-3263.
36. Levine JH, Massumi A, Scheinman MM, Intravenous Amiodarone Multicenter Trial Group. et al. Intravenous amiodarone for recurrent sustained hypotensive ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(1):67-75.
37. Scheinman MM, Levine JH, Cannom DS, Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. et al. Dose-ranging study of intravenous amiodarone in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1995;92:3264-3272.
38. Tomlinson DR, Cherian P, Betts TR, Bashir Y. Intravenous amiodarone for the pharmacological termination of haemodynamically-tolerated sustained ventricular tachycardia: is bolus dose amiodarone an appropriate first-line treatment? *Emerg Med J* 2008;25:15-18.
39. Marill KA, deSouza IS, Nishijima DK, et al. Amiodarone is poorly effective for the acute termination of ventricular tachycardia. *Ann Emerg Med* 2006;47:217-224.
40. Schützenberger W, Leisch F, Kerschner K, Harringer W, Herbinger W. Clinical efficacy of intravenous amiodarone in the short term treatment of recurrent sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. *Br Heart J* 1989;62:367-371.
41. Marchlinski FE, Buxton AE, Miller JM, et al. Amiodarone versus amiodarone and a type IA agent for treatment of patients with rapid ventricular tachycardia. *Circulation* 1986;74:1037-1043.
42. Toivonen L, Kadish A, Morady F. A prospective comparison of class IA, B, and C antiarrhythmic agents in combination with amiodarone in patients with inducible, sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 1991;84:101-108.
43. Somberg JC, Timar S, Bailin SJ, Amio-Aqueous Investigators. et al. Lack of a hypotensive effect with rapid administration of a new aqueous formulation of intravenous amiodarone. *Am J Cardiol* 2004;93:576-581.
44. Farouque HM, Sanders P, Young GD. Intravenous magnesium sulfate for acute termination of sustained monomorphic ventricular tachycardia associated with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000;86:1270-1272, A9.
45. Wyse DG, Friedman PL, Brodsky MA, AVID Investigators. et al. Life-threatening ventricular arrhythmias due to transient or correctable causes: high risk for death in follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1718-1724.
46. Tzivoni D, Banai S, Schuger C, et al. Treatment of torsades de pointes with magnesium sulfate. *Circulation* 1988;77:392-397.
47. Nichol G, Thomas E, Callaway CW, et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA* Sep 24 2008;300(12):1423-1431.
48. Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, et al. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA* 2006;295(1):50-57.
49. Travers AH, Rea TD, Bobrow BJ, et al. Part 4. CPR overview: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122(18 Suppl 3):S676-684.
50. Field JM, Hazinski MF, Sayre MR, et al. Part 1. Executive summary: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122(18 Suppl 3):S640-S656.
51. Berg RA, Hemphill R, Abella BS, et al. Part 5. Adult basic life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122(18 Suppl 3):S685-S705.
52. Manders S, Geijsel FE. Alternating providers during continuous chest compressions for cardiac arrest: every minute or every two minutes? *Resuscitation* 2009;80(9):1015-1018.
53. Abella BS, Alvarado JP, Myklebust H, et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during in-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2005;293(3):305-310.
54. Edelson DP, Abella BS, Kramer-Johansen J, et al. Effects of compression depth and pre-shock pauses predict defibrillation failure during cardiac arrest. *Resuscitation* 2006;71(2):137-145.
55. Kitamura T, Iwami T, Kawamura T, et al. Conventional and chest-compression–only cardiopulmonary resuscitation by bystanders for children who have out-of-hospital cardiac arrests: a prospective, nationwide, population-based cohort study. *Lancet* 2010;375(9723):1347-1354.
56. Hupfl M, Selig HF, Nagele P. Chest-compression–only versus standard cardiopulmonary resuscitation: a meta-analysis. *Lancet* 2010;376:1552-1557.
57. Rea TD, Fahrenbruch C, Culley L, et al. CPR with chest compression alone or with rescue breathing. *N Engl J Med* 2010;363(5):423-433.
58. Svensson L, Bohm K, Castren M, et al. Compression-only CPR or standard CPR in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2010;363(5):434-442.
59. Neumar RW, Otto CW, Link MS, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122(18 Suppl 3):S729-767.
60. Stiell IG, Wells GA, Field B, et al. Advanced cardiac life support in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2004;351(7):647-656.
61. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation* 2008;118(23):2452-2483.
62. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al. Part 9. Post–cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122(18 Suppl 3):S768-786.
63. Trzeciak S, Jones AE, Kilgannon JH, et al. Significance of arterial hypotension after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med* 2009;37(11):2895-2903, quiz 2904.
64. Jones AE, Shapiro NI, Kilgannon JH, Trzeciak S. Goal-directed hemodynamic optimization in the post–cardiac arrest syndrome: a systematic review. *Resuscitation* 2008;77(1):26-29.
65. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, et al. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA* 2010;303(21):2165-2171.



66. Danilov CA, Fiskum G. Hyperoxia promotes astrocyte cell death after oxygen and glucose deprivation. *Glia* 2008;56(7):801-808.
67. Fiskum G, Danilov CA, Mehrabian Z, et al. Postischemic oxidative stress promotes mitochondrial metabolic failure in neurons and astrocytes. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1147:129-138.
68. Richards EM, Fiskum G, Rosenthal RE, Hopkins I, McKenna MC. Hyperoxic reperfusion after global ischemia decreases hippocampal energy metabolism. *Stroke* 2007;38(5):1578-1584.
69. Richards EM, Rosenthal RE, Kristian T, Fiskum G. Postischemic hyperoxia reduces hippocampal pyruvate dehydrogenase activity. *Free Radic Biol Med* 2006;40(11):1960-1970.
70. Vereczki V, Martin E, Rosenthal RE, et al. Normoxic resuscitation after cardiac arrest protects against hippocampal oxidative stress, metabolic dysfunction, and neuronal death. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26(6):821-835.
71. Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) study group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346(8):549-556.
72. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346(8):557-563.
73. Merchant RM, Abella BS, Peberdy MA, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: unintentional overcooling is common using ice packs and conventional cooling blankets. *Crit Care Med* 2006;34(12 Suppl):S490-S494.
74. Kilgannon JH, Roberts BW, Stauss M, et al. Use of a standardized order set for achieving target temperature in the implementation of therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a feasibility study. *Acad Emerg Med* 2008;15(6):499-505.
75. Young GB. Clinical practice: neurologic prognosis after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2009;361(6):605-611.
76. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;67(2):203-210.
77. Al Thenayan E, Savard M, Sharpe M, Norton L, Young B. Predictors of poor neurologic outcome after induced mild hypothermia following cardiac arrest. *Neurology* 2008;71(19):1535-1537.

PARTE V

DISLIPOPROTEINEMIAS Y ATEROESCLEROSIS

CAPÍTULO 24 Fármacos utilizados para el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad elevado

Neil J. Stone

Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, también conocidos como *estatinas*, son inhibidores competitivos del paso limitante de la cinética de la síntesis hepática de colesterol. Ello da lugar a una disminución de la concentración de colesterol en el hepatocito, con el consiguiente aumento de los receptores de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), favoreciendo la eliminación de las LDL.[1] Las estatinas reducen ambas subclases de LDL, grandes y pequeñas.[2] Además de sus efectos sobre las LDL, el tratamiento con estatinas también disminuye las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).[3] Ambas fracciones disminuyen en porcentajes parecidos mediante el tratamiento con estatinas; por tanto, son fármacos eficaces para reducir tanto las concentraciones elevadas de colesterol en las LDL (LDL-C) como las de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Las estatinas están indicadas en personas con elevación de esas lipoproteínas por causa genética, como en la hipercolesterolemia familiar, la apolipoproteína B (ApoB) defectuosa familiar, la hiperlipemia familiar combinada e hiperlipoproteinemia tipo 3 (enfermedad de la eliminación de los remanentes). También están indicadas en la mayoría de los adultos con diabetes[4] o disfunción renal[5] y en la dislipemia de los receptores del trasplante renal y cardíaco.[6] El Adult Treatment Panel III (ATP III) recomienda usar estatinas como la clase más eficaz de fármacos para reducir el LDL-C y, con ello, reducir el riesgo de cardiopatía isquémica (CI) tanto en prevención primaria como en la secundaria.[7]

Actualmente, se mantiene la controversia sobre si las estatinas son tan eficaces en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares (ECV) como lo son en la prevención secundaria de la ECV, en especial en mujeres.[8-11] Estos metaanálisis deben analizarse minuciosamente. Para valorar esta controversia en su dimensión correcta hay que tener en cuenta los criterios de inclusión y exclusión de los estudios, así como la duración de la exposición al tratamiento con estatinas. Las estatinas no siempre reducen el riesgo en personas de riesgo muy alto (>5% por año), como se demuestra en los estudios clínicos realizados con estos fármacos,[12] en los que no se puede demostrar un beneficio significativo en pacientes sometidos a hemodiálisis a largo plazo por nefropatía terminal[13,14] y en los que tienen insuficiencia cardíaca sistémica, isquémica, sistólica, sintomática y crónica,[15] o en pacientes con insuficiencia cardíaca de cualquier causa. En estos estudios se plantea el problema de si intervienen otros mecanismos distintos de los relacionados con la prevención de la rotura de la placa en pacientes con enfermedad vascular ateroesclerótica, en cuáles los signos de beneficio de las estatinas parecen ser importantes y en cuáles el tratamiento con estatinas no es una solución significativa (p. ej., arritmia mortal, lesión por reperfusión recurrente o disfunción ventricular izquierda progresiva).[16] Se ha propuesto administrar una estatina antes de proceder a la intervención. A fin de reducir la incidencia de infarto de miocardio (IM) después de los procedimientos invasivos (como la angioplastia, el injerto de derivación arterial coronaria [IDAC] o una cirugía no cardíaca).[17] Los datos que van apareciendo apuntan a que, en caso de que los datos sobre su uso preventivo mantengan su vigencia, a la hora de reducir la incidencia de IM en el postoperatorio, la administración de las estatinas debe preceder a la angioplastia coronaria percutánea (ACP) en un plazo de entre 1 y 7 días, o 4 semanas antes de las intervenciones quirúrgicas no cardíacas. En cuanto a estudios quirúrgicos no cardíacos, la fluvastatina se empleó en más del 90% de los estudios, con resultados beneficiosos a pesar de sus efectos menos potentes en la reducción de las LDL-C en comparación con otras estatinas.[18] Una posible explicación es que su semivida más prolongada permite retirarla en el primer día del postoperatorio sin que disminuyan sus efectos. No obstante, hay que ser cautos a la hora de atribuir beneficios a las estatina, o a cualquier otro tratamiento, basándose en los resultados de estudios a corto plazo. Aunque estos estudios, que utilizaron métodos de detección de la fibrilación auricular (FA) más sensibles, hacen pensar en que las estatinas pueden reducir el riesgo de FA, en un metaanálisis reciente que analizaba también otros estudios a más largo plazo no se pudo confirmar este efecto.[19]

Efectos en los lípidos y las lipoproteínas

Todos los miembros de la clase de estatinas reducen las concentraciones de LDL-C de forma dependiente de la dosis. Esta relación dosis-respuesta es lineal logarítmica, lo que significa que, aunque la dosis inicial reduce el LDL-C desde el 25 al 45%, si se aumenta al doble la dosis de la estatina solo se consigue una reducción adicional del 6 al 7%.[20] La respuesta a las estatinas varía en cada caso, y las personas que responden bien o mal a una estatina mantienen esa respuesta con todos los demás fármacos del grupo.[21] La utilización de una dosis moderada de una estatina potente en la hiperlipemia familiar combinada consigue reducir el colesterol no solo en las LDL, sino también en las lipoproteínas remanentes ricas en triglicéridos (LRTG), en ayunas o con alimentos,[22] lo que permite alcanzar los objetivos previstos tanto en las LDL como en las lipoproteínas no de alta densidad (no HDL).

Las primeras estatinas disponibles (lovastatina, pravastatina y simvastatina) procedían de la fermentación de hongos.[23] Después, se han obtenido formas sintéticas como fluvastatina, atorvastatina, cerivas-

tatina y rosuvastatina.[24] La estatina sintética más moderna, pitavastatina, posee un grupo ciclopropilo único en su estructura básica, que inhibe potentemente la HMG-CoA reductasa y, por tanto, hace lo propio con la síntesis de colesterol en el hígado.[25] No es sustrato del citocromo P450 3A4, aunque en *Medical Letter* se llamó la atención sobre el hecho de que su uso está contraindicado con ciclosporina y ritonavir/lopinavir.[26] La concentración de pitavastatina puede aumentar en un 30% si se añaden rifampicina, atazanavir y gemfibrocilo. Actualmente, no disponemos de resultados y seguridad de estudios clínicos a gran escala. Por último, la cerivastatina, la más potente de todas las estatinas introducidas hasta la fecha, se retiró del mercado después de que se detectara una incidencia inaceptable de miositis y rabdomiólisis.[27,28] Esta última reacción fue más probable cuando se combinó la cerivastatina con gemfibrocilo.

La revisión de los datos de un estudio clínico indicó que las dosis iniciales de las estatinas deben proporcionar una reducción al menos del 30% del LDL-C.[24] En la tabla 24-1 se presentan las dosis de estatinas disponibles actualmente que podrían conseguir este efecto. Los triglicéridos se reducen con estos fármacos en la misma proporción que el LDL-C.[29] Se trata de un efecto poco importante (15 al 30%) y habitualmente no es adecuado para normalizar las elevaciones moderadas de los triglicéridos. El tratamiento con estatinas no consigue extraer los triglicéridos de los quilomicrones cargados, por lo que estos fármacos no deben usarse cuando la hipertrigliceridemia intensa apunta a una quilomicronemia. Las estatinas afectan a las concentraciones de HDL-C en grado variable y no se ha encontrado una relación entre el grado de descenso del LDL-C y las variaciones del HDL-C.[30] Parece que el tratamiento con rosuvastatina, simvastatina o pravastatina aumenta el HDL-C más que el abordado con atorvastatina. En el estudio Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE-IT-TIMI) 22 el descenso habitual del LDL-C con pravastatina en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) se asoció a un mayor incremento porcentual del HDL-C que el observado durante el descenso intensivo del LDL-C con atorvastatina. En este mismo estudio, se observó la mayor reducción de episodios en los pacientes con niveles superiores de disminución del LDL-C.[31] Las estatinas en dosis moderadas no reducen la lipoproteína A [Lp(a)], lo que puede explicar la menor eficacia aparente del tratamiento con estatinas reduciendo el DLD-C cuando este se determina aplicando la fórmula de Friedewald.[32] Las estatinas reducen los marcadores de inflamación y oxidación, como la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas), y también reducen la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (Lp-PLA2).[33] Así, se ha observado que su uso reduce la PCRas en prevención primaria y secundaria, con resultados visibles en tan solo 12 semanas.[34] En el caso de la PCRas, el descenso es esencialmente independiente del la reducción del LDL-C,[35] a diferencia del caso de la Lp-PLA2, cuyo descenso está mediado principalmente por la reducción del LDL-C inducido por la estatina. En un estudio de prevención primaria la administración de lovastatina fue eficaz en pacientes con una relación entre colesterol total y HDL-C menor que la mediana y un valor de PCRas mayor que la mediana,[36] mientras que, por el contrario, fue ineficaz en los pacientes que tenían una relación entre colesterol total y HDL-C y una PCRas menores que los valores de la mediana. Además, se obtienen resultados clínicos mejores en los pacientes con SCA que tienen concentraciones bajas de PCRas después del tratamiento con estatinas que los que tienen concentraciones más altas de PCRas, con independencia de la concentración resultante del LDL-C.[37] En el estudio de prevención primaria Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) se usó una PCRas de 2 mg/l o más como criterio de inclusión en hombres de 50 años de edad y mayores y mujeres de 60 años de edad y mayores.[38] Todos ellos tenían un LDL-C menor de 130 mg/dl. La controversia sobre el valor de usar la PCRas para identificar los pacientes que deben recibir tratamiento con estatinas continúa.[39]

TABLA 24-1 Dosis clínicas eficaces de las estatinas

ESTATINA	DOSIS DIARIA (MG) PARA REDUCIR > 30%	DOSIS MÁXIMA (MG)
Lovastatina	40	80
Pravastatina	40	80
Simvastatina	20	40
Fluvastatina XL	80	80
Atorvastatina	10	80
Rosuvastatina	5	40
Pitavastatina	2	4

Propiedades farmacocinéticas

Las estatinas disponibles difieren en su liposolubilidad, su semivida y su eliminación hepática y renal (tabla 24-2).[40,41] Estas propiedades son todas ellas de notable importancia clínica: por ejemplo, la atorvastatina y la fluvastatina se convierten en elecciones relevantes en caso de insuficiencia renal debido a pequeña eliminación renal.

Interacciones farmacológicas

En la tabla 24-3 se muestran varias interacciones farmacológicas de la simvastatina, si bien cabe señalar que la seguridad no es un efecto de clase, dado que las vías de excreción y el metabolismo de otros fármacos, especialmente los que afectan al sistema P450, varían en cada estatina.[42] Es importante conocer todas las interacciones farmacológicas en cada paciente, pero es fundamental en los ancianos, que son propensos a recibir una larga lista de medicamentos de varios médicos. La fluvastatina se metaboliza por la enzima 2C9 P450, mientras que la lovastatina, la simvastatina y la atorvastatina se metabolizan por la enzima 3A4 P450. La rosuvastatina solo sufre un metabolismo leve por acción de la enzima 2C9 y las concentraciones de pravastatina no dependen en absoluto del sistema P450. Algunos fármacos, como eritromicina, claritromicina o ketoconazol (pero no azitromicina o fluconazol) afectan a las estatinas metabolizadas por la vía 3A4 P450, lo que debe influir a la hora de elegir la estatina. La ingesta de grandes cantidades de zumo de pomelo puede inhibir irreversiblemente la enzima 3A4 P450 intestinal, con efectos que duran hasta

TABLA 24-2 Farmacocinética de las estatinas

ESTATINA	ATORVASTATINA	FLUVASTATINA XL	LOVASTATINA	PITAVASTATINA	PRAVASTATINA	ROSUVASTATINA	SIMVASTATINA
Origen	Sintética	Sintética	Micótica	Sintética	Semisintética	Sintética	Semisintética
Lipofilia	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí
Unión a proteínas	>98%	>99%	>95%	>99%	50%	88%	95%
CYP	3A4	2C9	3A4	Mínimo	Ninguno	2C9, pequeño	3A4
$T_{1/2}$	Acción larga	Acción corta	Acción corta	Acción larga	Acción corta	Acción larga	Acción corta
Ajuste de la dosis de la estatina por problemas renales	No	Si insuficiencia grave, usar con cautela	Si insuficiencia grave, usar > 20 mg/día, con cautela	Dosis máxima 2 mg/día	Vigilar en caso de insuficiencia	No mayor de 10 mg/día si insuficiencia grave	Vigilar en caso de insuficiencia renal grave

Acción corta, <5 h; *acción larga,* >10 h. Entre las estatinas de acción larga, la rosuvastatina tiene una acción más prolongada que la atorvastatina, que, a su vez, tiene una acción más prolongada que la pitavastatina.
Modificado de las citas 18, 19 y 24.

TABLA 24-3 Normas de la Federal Drug Administration sobre interacciones medicamentosas de simvastatina, junio de 2011

FICHA TÉCNICA ANTERIOR DE SIMVASTATINA	FICHA TÉCNICA ACTUAL DE SIMVASTATINA
Evitar simvastatina con: • Itraconazol • Ketoconazol • Eritromicina • Claritromicina • Telitromicina • Inhibidores de la proteasa del VIH • Nefazodona	Contraindicados con simvastatina: • Itraconazol • Ketoconazol • Posaconazol (nuevo) • Eritromicina • Claritromicina • Telitromicina • Inhibidores de la proteasa del VIH • Nefazodona • Gemfibrocilo • Ciclosporina • Danazol
No superar los 10 mg/día de simvastatina con: • Gemfibrocilo • Ciclosporina • Danazol	No superar los 10 mg/día de simvastatina con*: • Amiodarona • Verapamilo • Diltiacem
No superar los 20 mg/día de simvastatina con: • Amiodarona • Verapamilo	No superar los 20 mg/día de simvastatina con: • Amlodipino (nuevo) • Ranolacina (nuevo)
No superar los 40 mg/día de simvastatina con: • Diltiacem	
Evitar zumo de pomelo en grandes cantidades (>1 l/día)	Evitar zumo de pomelo en grandes cantidades (>1 l/día)

*Estos fármacos están contraindicados con niacina de duración prolongada y simvastatina, que solo se comercializa con 20 mg o 40 mg de simvastatina.
VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.
Tomado de http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm. Consultado el 26 de junio de 2011.

3 días y que pueden aumentar las concentraciones en equilibrio de las estatinas, con la posibilidad consiguiente de provocar rabdomiólisis.[43,44] Las interacciones farmacológicas con zumo de pomelo probablemente tengan importancia clínica cuando se empleen fármacos con margen terapéutico estrecho o cuando la interacción sea muy importante.

Cuando se necesite un ciclo prolongado de tratamiento con un inhibidor conocido del sistema 3A4, como puede suceder en el ejemplo clásico de la sinusitis tratada con un ciclo prolongado de claritromicina, una táctica clínicamente útil consiste en sustituir con pravastatina la estatina que se metabolice por el sistema 3A4 que se esté utilizando.

Hay algunas poblaciones que exigen ser especialmente cuidadosas con las interacciones farmacológicas cuando se utilizan estatinas. En una revisión detallada de los pacientes con CI e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se indicó que está contraindicado el uso de lovastatina y simvastatina para evitar las concentraciones elevadas de ambas estatinas, ya que los inhibidores de la proteasa (IP) inhiben el sistema citocromo P450 3A4.[45] En su lugar, los autores recomendaban usar pravastatina y rosuvastatina en los pacientes que tomaban IP. Cabe resaltar que en esta revisión por expertos se propuso que la atorvastatina era una elección aceptable en caso de tratamiento con IP, ya que no parece que los inhibidores del sistema P450 3A4 afecten tanto su metabolismo como el de la lovastatina y la simvastatina. Además, indicaron que es necesario que los médicos que tratan a pacientes que toman IP y que necesitan estatinas sean conscientes de las limitaciones siguientes de este tratamiento:

- No debe prescribirse pravastatina con darunavir potenciado.
- El ritonavir y las combinaciones de IP potenciadas con ritonavir provocan los mayores incrementos de los lípidos.
- Hay pocos datos sobre fluvastatina.
- El efavirenz, que no es un IP, actúa en sentido contrario a los IP, es decir, reduce las concentraciones de simvastatina, pravastatina y atorvastatina.

Los pacientes cardíacos son otro de los grupos que necesitan vigilancia para evitar las interacciones farmacológicas de las estatinas, como se describe con mayor detalle en la tabla 24-3. Tanto la amiodarona como el verapamilo inhiben el sistema P450 3A4, de manera que es importante valorar la posibilidad de interacciones cuando comienza la administración de uno de ellos. Según advierte la Food and Drug Administration (FDA) de los EE. UU., la dosis de simvastatina no debe ser mayor de 10 mg/día si se administra con esos fármacos para evitar la miopatía y su consecuencia más grave, la rabdomiólisis.[46] Las estatinas más seguras son la pravastatina, la fluvastatina o la rosuvastatina. Todas las estatinas pueden interaccionar con la ciclosporina y con otros fármacos hipolipemiantes, como fibratos, ácido nicotínico, warfarina y digoxina.[47] La ciclosporina se utiliza mucho en receptores de un trasplante. Se trata de un fármaco muy liposoluble que se une en una proporción importante a las lipoproteínas y aumenta las concentraciones de LDL-C y Lp(a), aunque el efecto es menor con la fluvastatina.[48] El gemfibrocilo afecta a la glucuronidación de las estatinas y aumenta su concentración, y también sus efectos secundarios. En consecuencia, provocó una incidencia inaceptablemente alta de rabdomiólisis cuando se combinó con una estatina, especialmente con la cerivastatina.[49] La administración conjunta de fenofibrato no aumenta la concentración de la estatina[50] y, por lo tanto, se considera el fibrato de elección cuando se tienen que combinar un fibrato y una estatina. Tanto la fluvastatina como la warfarina se metabolizan por la vía P450 2C9. Como en informes de casos se han descrito variaciones de las concentraciones de warfarina durante el tratamiento con otras estatinas que no se metabolizan por esta vía, hasta que se disponga de datos más definitivos se debe vigilar estrechamente el índice internacional normalizado (INR) de los pacientes que reciben warfarina cuando empiezan a tomar estatinas[51], ya que estas pueden aumentar las concentraciones de digoxina al inhibir el transporte de la glucoproteína P.[52]

Aunque en un primer momento hubo algunos informes de casos de miositis con combinaciones de estatinas y ácido nicotínico, no se han publicado en estudios con la forma de liberación amplia de ácido nicotínico.[53] Esta diferencia podría estar relacionada con la incidencia mayor de hepatotoxicidad con ácido nicotínico de liberación prolongada y con las concentraciones aumentadas de estatinas que son consecuencia del daño hepático.

Eficacia

ESTUDIOS ANGIOGRÁFICOS

Tras un decenio de estudios angiográficos doble ciego, aleatorizados y controlados, se ha demostrado que el tratamiento con estatinas podría disminuir la progresión de la ateroesclerosis.[54] Thompson destacó la importancia de las estatinas reduciendo el no HDL-C y el LDL-C en esos estudios. Por ejemplo, en el estudio Post Coronary Artery Bypass Graft Trial (Post-CABG) se demostró la importancia de reducir el LDL-C con un tratamiento más intensivo con estatinas (lovastatina) en pacientes que se habían sometido a un IDAC.[55] El grupo de dosis más alta de lovastatina alcanzó un LDL-C de aproximadamente 100 mg/dl en comparación con la reducción del LDL-C a solo 132-136 mg/dl. Según los investigadores, la progresión de la ateroesclerosis se había retrasado en los injertos 4 o 5 años después. En otro estudio informativo con angiografías se incluyó a 341 pacientes con CI estable, función ventricular izquierda relativamente normal y un LDL-C mayor de 115 mg/dl que habían sido derivados para una angioplastia.[56] El tiempo hasta el primer episodio de IC isquémica fue significativamente mayor en los casos asignados al tratamiento con dosis altas de estatinas (atorvastatina) en comparación con los que fueron asignados al grupo de angioplastia y tratamiento habitual.

Aunque la tasa de episodios de CI fue un 36% inferior en el grupo de estatinas, el valor de *P* obtenido no fue estadísticamente significativo debido al ajuste por análisis múltiples durante el estudio. En un análisis más detallado se comprobó que se obtuvo el efecto máximo con el tratamiento intensivo con estatinas al reducir los procedimientos de revascularización y las hospitalizaciones por empeoramiento de la angina. En un estudio multicéntrico en el que se empleó la ecografía intravascular se demostró que el tratamiento intensivo con estatinas (atorvastatina, 80 mg/día) tuvo un efecto significativamente mayor en el criterio de valoración principal (variación porcentual del volumen del ateroma) que la administración en dosis moderadas de otra estatina (pravastatina, 40 mg/día).[57] Es importante destacar que se demostró la ausencia de progresión en los casos asignados al grupo de atorvastatina, 80 mg/día, al contrario que en el grupo asignado a pravastatina, 40 mg/día. También cabe resaltar que los casos asignados a atorvastatina, 80 mg/día, tenían concentraciones significativamente menores de PCRas que los asignados a pravastatina, 40 mg/día. O'Keefe et al. representaron

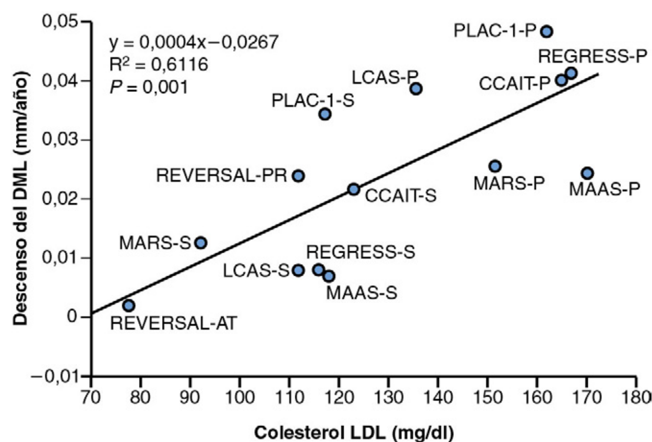


FIGURA 24-1 La progresión de la ateroesclerosis varía directamente con la concentración de lipoproteínas de baja densidad *(LDL)*. Esta línea de regresión indica que la ateroesclerosis no avanza cuando la LDL es de 67 mg/dl o menor. Para calcular las líneas de regresión univariante de las correlaciones entre LDL y resultados se usaron los datos procedentes de estudios controlados y aleatorizados con placebo sobre el uso de estatinas para prevenir la progresión de la ateroesclerosis o los episodios de cardiopatía isquémica en la prevención primaria o secundaria. Los cálculos de la regresión y los valores de R^2 y *P* del modelo del efecto de las LDL se obtuvieron a partir de líneas de regresión no ponderadas. *AT,* atorvastatina; *CCAIT,* Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial; *DML,* diámetro medio de la luz; *LCAS,* Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study; *MAAS,* Multicentre Anti-Atheroma Study; *MARS,* Monitored Atherosclerosis Regression Study; *P,* placebo; *PLAC,* Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries; *PR,* pravastatina; *REGRESS,* Regression Growth Evaluation Statin Study; *REVERSAL,* Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering; *S,* estatina. *(Tomado de O'Keefe JH, Cordain L, Harris WH, Moe RH, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dL; lower is better and physiologically normal.* J Am Coll Cardiol *2004;43:2142-2146.)*

gráficamente los resultados de los principales estudios angiográficos y demostraron que el beneficio del descenso del LDL-C aumentaba al reducirse el LDL-C a menos de 80 y mg/dl (fig. 24-1).[58]

Por otra parte, se ha utilizado la resonancia magnética (RM), de superficie o transesofágica, para vigilar la reducción de la placa ateroesclerótica (PA) inducida por estatinas,[59] y se han detectado con precisión su regresión y remodelación inversa mediante la RM tan solo 6 meses después de iniciar el tratamiento con estos fármacos y, no inesperadamente, se asoció también a la reducción del LDL-C.

ESTUDIOS CLÍNICOS A GRAN ESCALA

Se ha demostrado la eficacia de las estatinas en estudios de prevención primaria y secundaria (tablas 24-4 y 24-5). Como cabría esperar, la reducción absoluta del riesgo es mayor en los estudios de prevención secundaria, donde se consigue una curva de reducción de episodios en función del LDL-C más brusca que la observada en los estudios de prevención primaria. En el Heart Protection Study (HPS), un estudio de gran tamaño, se demostró un beneficio significativo en la tasa de mortalidad total y en los episodios de IC en sujetos con riesgo alto de episodios coronarios que fueron asignados al grupo de simvastatina, 40 mg/día, en comparación con placebo.[60] Este beneficio importante se demostró con independencia del valor basal de LDL-C, se observó en todos los subgrupos, incluidos las mujeres y los ancianos y aumentó con la duración del tratamiento. El tratamiento con estatinas también ha reducido muchísimo la incidencia de accidentes cerebrovasculares isquémicos,[61] sin que se describa un aumento significativo de los efectos secundarios hepáticos o musculares ni se asocie al aumento de incidencia de cánceres, enfermedades respiratorias o suicidio. La ventaja de usar estudios a gran escala para demostrar efectos negativos del tratamiento con estatinas se hizo patente con los estudios de simvastatina en dosis de 80 mg. Mientras que 40 mg de simvastatina pareció ser una dosis segura en el HPS, en dos estudios clínicos que utilizaron la dosis de 80 mg se demostró el exceso de incidencia de miopatía en comparación con placebo.[62,63]

El mecanismo de esta toxicidad puede deberse al polimorfismo de alguno de los diversos transportadores de membrana hepática. Por ejemplo, una variación frecuente de un solo nucleótido en el gen *SLCO1B1* que codifica el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 disminuye la actividad de transporte del OATP1B1 y eleva las concentraciones de la estatina, especialmente de simvastatina ácida. En el Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol (SEARCH), un estudio de asociación genómica, el riesgo de miopatía en los casos asignados a simvastatina aumentó 4,5 veces por copia de una variante frecuente de *SLCO1B1* presente, que se detectó en el 15% de la población que desarrolló miopatía durante el estudio.[64]

Los muchos estudios de prevención primaria y secundaria efectuados sobre el tratamiento con estatinas dieron lugar a un metaanálisis prospectivo de los datos obtenidos en 90.056 pacientes procedentes de 14 estudios aleatorizados de estatinas,[65] conocido como la colaboración Cholesterol Treatment Trialists' (CTT). Las reducciones del LDL-C a 1 año debidas al tratamiento con estatinas variaron entre 14 mg/dl y 69 mg/dl, con una media de 42 mg/dl. Después de 5 años se observó una reducción muy significativa de la mortalidad por cualquier causa, con una reducción significativa del 19% de la mortalidad coronaria (fig. 24-2). Asimismo, se observaron reducciones no significativas de la mortalidad vascular no coronaria y de la mortalidad no vascular. El tratamiento con estatinas redujo la mortalidad por IM y CI y la revascularización coronaria en un 25%, y las tasas de accidente cerebrovascular mortal o no mortal se redujeron en un 17% como media. La reducción proporcional de los episodios vasculares mayores difirió significativamente ($P < 0{,}0001$) según la reducción absoluta del LDL-C alcanzada, pero se mantuvo en niveles parecidos a lo largo de todo el intervalo de LDL-C estudiado. Estos beneficios fueron significativos en el primer año, pero fueron aún mayores en años posteriores. Además, se demostró la seguridad del tratamiento con estatinas, sin aumento del riesgo de cáncer. En conjunto, esta base de datos de gran tamaño apuntaba a que los efectos prometedores del tratamiento con estatinas, con reducciones importantes del LDL-C en los casos de riesgo en un amplio intervalo del LDL-C, eran clínicamente significativos. En una publicación de seguimiento del CTT se realizó un metaanálisis de los datos procedentes de 170.000 participantes en 26 estudios aleatorizados, que incluían estudios con tratamientos con estatinas en dosis altas frente a dosis bajas, y sus resultados indicaron que un descenso mayor del LDL-C produce reducciones también mayores de los resultados cardiovasculares (CV) como el IM, la revascularización y el accidente cerebrovascular isquémico.[66] Entre los 26 estudios citados, que comprendían estudios de prevención primaria y secundaria, la mortalidad por cualquier causa se redujo en un 10% por 1 mmol/l (38,8 mg/dl) de reducción del LDL-C. Este resultado se debió, principalmente, a los efectos en la CI pero sin efectos importantes en el accidente cerebrovascular. Estos datos apoyan la utilización de una dosis segura máxima tolerada de una estatina para reducir el LDL-C en los pacientes con aumento del riesgo CV.

Mecanismo del efecto beneficioso de las estatinas

Aunque el descenso de las LDL parece ser la causa principal del efecto CV favorable de las estatinas, algunos investigadores sostienen que se trata de efectos polifacéticos en la disfunción endotelial, la inflamación, la coagulación y la regresión de la placa, lo que constituye una explicación más completa de la forma en que actúan estos fármacos (cuadro 24-1).[67] Para ellos, estos efectos polifacéticos pueden explicar el beneficio temprano que se observa con las estatinas en los SCA[68] frente a los efectos beneficiosos, pero diferidos, detectados en estudios no farmacológicos de descenso del LDL-C mediante derivación ileal parcial.[69] Actualmente, existe un debate muy intenso sobre si esos efectos son realmente independientes del colesterol y si están mediados por su capacidad de bloquear la síntesis de intermediarios isoprenoides.[70] Algunos autores proponen que la reducción del LDL-C puede servir como marcador de los efectos polifacéticos que se ven con las estatinas, una idea que se apoya en el aumento del beneficio que aportan las estatinas en su intervalo posológico más alto.

Seguridad

Como puede verse a partir del metaanálisis correspondiente a gran escala, las estatinas son muy bien toleradas en los estudios clínicos. Los dos principales efectos secundarios que se encuentran los médicos son los relacionados con el hígado y los músculos.

HÍGADO

En un documento de asesoría clínica del ACC/AHA/National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) sobre las estatinas se mencionaba que la elevación de las transaminasas hepáticas inducida por estos fármacos es poco frecuente en general, con tasas menores del 2%,[71] y dependiente de

TABLA 24-4 Beneficios cardiovasculares de las estatinas en estudios de prevención secundaria controlados con placebo

ESTUDIO	POBLACIÓN	ESTATINA, DOSIS (N)	REDUCCIÓN DEL LDL-C	EFICACIA FRENTE A CI	EFICACIA FRENTE A ACCIDENTE CEREBROVASCULAR
HPS	Edad 40-80 años con cardiopatía isquémica, otra enfermedad oclusiva, diabetes	Simvastatina, 40 mg/día (10.269) frente a placebo (10.267)	37%	Reducción significativa de la mortalidad total, IM mortal y no mortal, revascularización	Sí
PROSPER	Edad 70-82 años con antecedentes o factores de riesgo de enfermedad vascular	Pravastatina, 40 mg/día (2.891) frente a placebo (2.913); seguimiento medio, 3,2 años	3%	Sin reducción de la mortalidad total, pero reducción significativa de IC mortal y no mortal	No, pero descenso de AIT (tasa baja de accidente cerebrovascular en el grupo placebo)
PROVE-IT-TIMI 22	4.162 pacientes con SCA; edad media, 58 años	Atorvastatina, 80 mg (2.099) frente a pravastatina, 40 mg (2.063); seguimiento medio, 2 años	10% con pravastatina, 42% con atorvastatina	Reducción mayor del criterio de valoración combinado con atorvastatina que con pravastatina	No
CARE	4.159 pacientes post-IM; edad media, 59 años	Pravastatina, 40 mg, frente a placebo; seguimiento medio, 5 años	28%	Reducción significativa del criterio de valoración principal	Sí
LIPID	9.014 pacientes, 31-75 años, con IM y SCA	Pravastatina, 40 mg/día (4.512) frente a placebo (4.502); seguimiento medio, 5 años	25%	Reducción significativa del criterio de valoración principal	Sí
TNT	10.001 pacientes, edad 35-75 años, con CI estable	Atorvastatina, 10 mg/día (5.006) frente a 80 mg/día (4.995); seguimiento, 4,9 años	80 mg/día: 77 mg/dl 10 mg/día; 101 mg/dl Reducción posterior: 23% Reducción posterior del LDL-C: 22%	Reducción significativa del criterio de valoración principal; mejoría significativa de IM mortal y no mortal y de episodios coronarios mayores, pero sin mejoría de la mortalidad	Sí
IDEAL	8.888 pacientes < 80 años con IM previo	Simvastatina, 20 mg/día (4.449) frente a atorvastatina 80 mg/día (4.439)	Simvastatina: 104 mg/dl Atorvastatina: 81 mg/dl (22%)	Sin descenso significativo del criterio de valoración principal combinado de muerte coronaria, IM no mortal o parada cardíaca con reanimación confirmados; sin descenso significativo de ningún episodio coronario	No

AIT, ataque isquémico transitorio; *CARE,* Cholesterol and Recurrent Events; *CI,* cardiopatía isquémica; *HPS,* Heart Protection Study; *IDEAL,* Incremental Decrease in Clinical Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering; *IM,* infarto de miocardio; *LDL-C,* colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; *LIPID,* Long-Term Intervention in Ischaemic Patients; *PROSPER,* Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk; *PROVE-IT-TIMI 22,* Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction; *SCA,* síndrome coronario agudo; *TNT,* tratar hasta nuevos objetivos.

TABLA 24-5 Beneficios cardiovasculares de las estatinas en estudios clínicos de prevención primaria (estatina frente a placebo)

ESTUDIOS CLÍNICOS DE PREVENCIÓN PRIMARIA	POBLACIÓN	ESTATINA, DOSIS	REDUCCIÓN DEL LDL-C	EFICAZ FRENTE A CI	EFICAZ FRENTE A ACCIDENTE CEREBROVASCULAR
AFCAPS/ TEXCAPS	5.608 hombres de 45-73 años y 997 mujeres de 55-73 años, con criterios de inclusión lipídicos específicos (se requería HDL-C bajo)	Lovastatina, 20 mg y 40 mg/día (3.304) frente a placebo (3.301)	25%	Sí	ND
WOSCOPS	Hombres de riesgo alto de 45-64 años sin IM previo, seguidos durante 4,9 años	Pravastatina, 40 mg/ día (3.302) frente a placebo (3.293)	26%	Sí	No
ASCOT-LLA	10.305 pacientes hipertensos, 40-79 años, con al menos otros tres factores de riesgo cardiovasculares; seguidos durante 3,3 años antes. El estudio fue interrumpido por el CVDS	Atorvastatina, 10 mg/ día (5.168) frente a placebo (5.137)	29%	Sí	Sí
ALLHAT-LLA	10.355 pacientes ≥ 55 años que cumplían los criterios de inclusión lipídicos, seguidos durante 8 años	Pravastatina, 40 mg/día	16,7% (relacionado con las inclusiones en grupo placebo más los abandonos en los grupos de tratamiento)	No; diferencia del 18% en el LDL-C entre los grupos debida a tasas altas de cruces y abandonos	No
JUPITER	17.802 pacientes de ambos sexos aparentemente saludables, con LDL-C < 130 mg/dl y PCRas de 2 o mayor	Rosuvastatina, 20 mg (8.901) frente a placebo (8.901)	50%	Sí	Sí
CARDS	2.838 diabéticos tipo 2 de ambos sexos y ≥1 factor de riesgo adicional[29]	Atorvastatina, 10 mg/ día	40%	Sí	Sí

AFCAPS/TEXCAPS, Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; *ALLHAT-LLA,* Antihypertensive and Lipid Lowering to Prevent Heart Attack Trial; *ASCOT-LLA,* Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm; *CARDS,* Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; *CI,* cardiopatía isquémica; *IM,* infarto de miocardio; *JUPITER,* Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin; *LDL-C,* colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; *ND,* no descrito; *WOSCOPS,* West of Scotland Coronary Prevention Study.

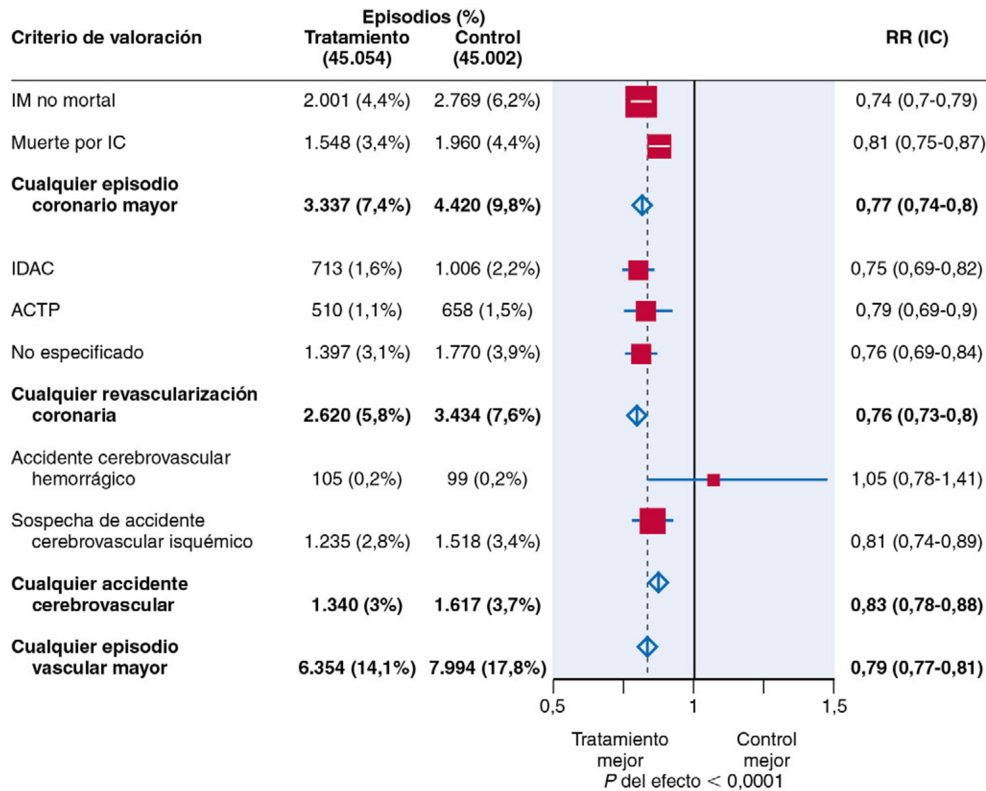


FIGURA 24-2 Efectos proporcionales en los episodios vasculares mayores por mmol/l de reducción del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C). La *línea discontinua vertical* indica el riesgo relativo *(RR)* global de cualquier tipo de episodio vascular mayor. El Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) solo aportó datos sobre el accidente cerebrovascular mortal y no contribuye al análisis de los accidentes cerebrovasculares. Los totales y subtotales se representan mediante los *rombos* (intervalo de confianza al 95% *[IC]*), los *cuadrados* representan cada categoría individual y las *líneas horizontales* son los IC al 95%, siendo la superficie del cuadrado proporcional a la cantidad de información estadística en esa categoría. Los valores de RR están ponderados para representar la reducción de la tasa por cada reducción de 1 mmol/l de LDL-C conseguida con el tratamiento 1 año después de la aleatorización. *ACTP,* angioplastia coronaria transluminal percutánea; *CI,* cardiopatía isquémica; *IDAC,* injerto de derivación arterial coronaria. *(Tomado de Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.* Lancet *2005;366:1267.)*

Cuadro 24-1 Efectos múltiples de las estatinas

- Mejorar la vasodilatación endotelial deteriorada
- Producir efectos antitrombóticos
- Disminuir la inflamación vascular
- Disminuir la proliferación del músculo liso vascular
- Aumentar la estabilidad de la placa

la dosis, y más probable con las dosis más altas. La indicación también puede ser importante: en el estudio PROVE-IT-TIMI 22 el porcentaje de participantes con elevación significativa de las transaminasas hepáticas por encima de tres veces el límite superior de la normalidad (LSN) fue del 3,3% en el grupo de atorvastatina frente al 1,1% en el grupo de pravastatina.[31] En la indicación de CI estable crónica del estudio Treat to New Targets (TNT) se demostró una tasa baja de efectos secundarios hepáticos que no permitía distinguir entre los regímenes de dosis bajas y altas de atorvastatina utilizados. De hecho, se ha dudado de si la elevación de transaminasas de baja concentración (más de dos veces el LSN) constituye una hepatotoxicidad verdadera.

La hepatotoxicidad asociada a estatinas presenta varias características propias.[72] La elevación de las transaminasas hepáticas se aprecia habitualmente en las primeras 12 semanas de tratamiento. A diferencia de la situación provocada por la hepatotoxicidad del ácido nicotínico, en la que hay síntomas que anuncian el daño hepático, la elevación de las transaminasas hepáticas debida a estatinas es asintomática, con signos poco frecuentes de colestasis con ictericia e hiperbilirrubinemia. La progresión a insuficiencia hepática debida específicamente al uso de estatinas también es muy poco frecuente, de hecho, a pesar del gran número de casos que reciben estatinas en estudios clínicos de gran tamaño, no se observaron casos de insuficiencia hepática inducida por estatinas y la elevación de las transaminasas no se produce con tanta frecuencia cuando se reduce la dosis o cuando se reintroduce otra estatina. Las transaminasas hepáticas vuelven a la normalidad cuando se interrumpe el tratamiento con estatinas. El National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force ha expresado su preocupación de que los beneficios de la detección sistemática de los problemas hepáticos sean tan pequeños y de que las posibles consecuencias de haber necesitado la retirada del tratamiento con estatinas de forma temporal o permanente sean tan desastrosas, que urgió a la FDA a reconsiderar el prospecto actual de estos fármacos.[73] En 2012, la FDA indicó que la vigilancia rutinaria de las enzimas hepáticas no sería necesaria si los resultados de las pruebas hepáticas realizadas antes de administrar la estatina eran normales, ya que no sería eficaz prediciendo los casos de lesión hepática grave. Por el contrario, la vigilancia de las enzimas hepáticas debía hacerse siempre que estuviese clínicamente indicado.[73a]

La información puede recabarse en aquellos pacientes cuya elevación de las transaminasas es mayor que leve con estatinas. Por ejemplo, en un estudio sobre pacientes de compañías de asistencia sanitaria (HMO) en EE. UU. con elevación importante de las transaminasas hepáticas, definida como más de 10 veces mayor que el LSN, se indicó que la interacción medicamentosa era evidente en 14 de 17 casos en los que la hepatotoxicidad fue directamente atribuible al uso de una estatina.[74]

La situación más difícil se presenta cuando se valora el uso de estatinas en pacientes con enfermedad hepática existente. En un estudio doble ciego, controlado con placebo de pravastatina, 80 mg, en pacientes con insuficiencia hepática crónica compensada debida a hígado graso no alcohólico, infección u otras causas como hepatitis B, hemocromatosis, hepatitis autoinmune, cirrosis hepática debida a cirrosis biliar primaria o cirrosis criptógena, se confirmó el uso seguro de pravastatina sin incremento significativo de las concentraciones de alanina transaminasa (ALT) en comparación con los controles. Más aún, no se apreciaron diferencias en las tasas de episodios entre los grupos de enfermedad hepática, a pesar de que algunos pacientes tenían elevados hasta cinco veces el LSN los valores iniciales de la transaminasa. Estos resultados hablan a favor del uso seguro de pravastatina en pacientes con hepatopatía crónica compensada e hipercolesterolemia cuando

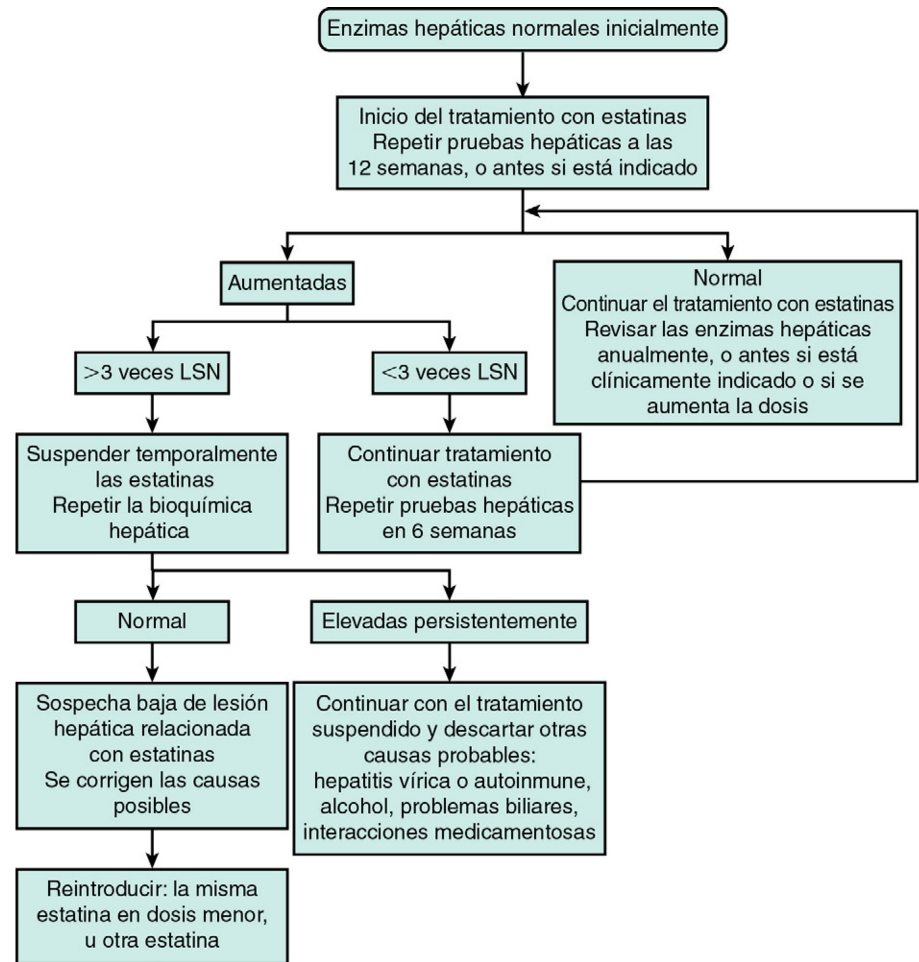


FIGURA 24-3 Algoritmo del tratamiento en caso de mediciones anómalas de transaminasas hepáticas antes y durante el tratamiento con estatinas. *LSN,* límite superior de la normalidad. *(Tomado de Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, Schiff ER. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma.* Mayo Clin Proc *2010;85:349-356.)*

esté indicado clínicamente. Recientemente, se ha publicado un abordaje razonable y útil en *Mayo Clinic Proceedings* (fig. 24-3).[75]

La colestasis y la enfermedad hepática activa se incluyen como contraindicaciones al tratamiento de estatinas. Los pacientes con enfermedad hepática aguda, como la hepatitis vírica agua o la hepatitis alcohólica, no deben tomar estatinas hasta que se hayan recuperado, y después debe repetirse la evaluación para ver si este tratamiento es apropiado.

En consecuencia, si el paciente tiene un riesgo alto de ECV y está indicado administrar una estatina para reducir el LDL-C y, por tanto, reducir el riesgo, las pequeñas elevaciones de las transaminasas hepáticas no relacionadas con consecuencias clínicas negativas no deben impedir que se continúe ese tratamiento. En el paciente con enfermedad hepática *estable* conocida, como el hígado graso, que necesite tratamiento con estatinas se pueden administrar inicialmente dosis bajas de alguno de estos fármacos, aunque la detección sistemática debe ser más frecuente. El tratamiento con estatinas debe interrumpirse si la elevación de transaminasas es dos veces mayor que el límite superior de las concentraciones iniciales, y se repetirá su evaluación con posterioridad. No deben prescribirse estatinas ni debe continuar su administración en caso de problemas hepáticos agudos descompensados. En estos pacientes está contraindicada la administración de estatinas, ya que podrían provocar problemas de seguridad.

MÚSCULO

Como las estatinas se introdujeron en la clínica hace más de 20 años, los informes más graves de reacciones adversas medicamentosas recibidos por la FDA se han referido a problemas musculares relacionados con estatinas, desencadenados habitualmente por una interacción medicamentosa.[76] A pesar de varias revisiones de calidad de los datos publicados,[77-80] existen diferencias en las definiciones y en las soluciones a este importante problema clínico. Los pacientes acuden habitualmente para solicitar asistencia médica con síntomas musculares que consisten en dolor persistente, malestar, calambres y debilidad muscular. Por fortuna, la complicación más temida, la rabdomiólisis, es muy poco frecuente. De causa muy variada, se puede definir cualitativamente como un síndrome de degradación del músculo esquelético con pérdida de la masa muscular, por lo que aumenta la concentración de la creatina cinasa (CK). Se acompaña con frecuencia de mioglobinuria y, si es suficientemente intensa, de insuficiencia renal aguda con consecuencias metabólicas que ponen en peligro la vida del paciente.[81]

La frecuencia e intensidad de las molestias musculares dependen, al menos en parte, de la dosis de la estatina. En un estudio observacional de casi 8.000 pacientes que recibieron en Francia estatinas en dosis altas al menos con 40 mg de simvastatina, pravastatina, atorvastatina o fluvastatina XL se describió una prevalencia calculada a partir de un cuestionario del 10,5%, con una mediana de tiempo hasta el inicio de 1 mes desde el comienzo del tratamiento con estatinas.[82] A pesar de las limitaciones del diseño del estudio, el dolor muscular impidió realizar esfuerzos físicos, ni siquiera moderados, a lo largo del día en el 38% de los casos y el 4% estaban confinados en cama o no podían trabajar. Es importante reconocer los efectos musculares relacionados con las estatinas, ya que la mayoría de los casos se recupera por completo después de suspender la estatina y de atender a la causa del problema. En una revisión sistemática de pacientes ingresados y ambulatorios estudiados a lo largo de 13 años en Wisconsin para descubrir casos de miopatía asociada a estatinas, la media (desviación estándar) de la duración del tratamiento con estos fármacos antes del inicio de los síntomas fue de 6,3 (9,8) meses. Para la resolución de los síntomas musculares se necesitaron 2,3 (3) meses después de suspender la estatina.[83] Cabe resaltar que más del 40% de los casos de miopatía asociada a estatina que se recuperaron y en los que se volvió a introducir otra estatina, este nuevo fármaco fue bien tolerado y sin síntomas.

Son pocos los pacientes que comienzan el tratamiento con estatinas en los que sea necesario determinar la CK en el momento inicial. Algunos médicos podrían solicitar esta determinación si consideran que el paciente tiene un riesgo alto de miopatía por estatinas. No parece que el seguimiento frecuente de la CK en pacientes *asintomáticos* sea útil:

los valores de CK no predicen en todos los casos la lesión del músculo esquelético asociada a estatina y, de hecho, sus resultados pueden estar dentro del intervalo normal en pacientes que reciben estatinas cuando solicitan asistencia médica por debilidad como motivo de consulta.[84,85] Pocas veces se puede ver a los pacientes con signos de debilidad muscular proximal persistente y concentraciones elevadas de CK, que se mantienen después de 3 a 4 semanas tras suspender las estatinas, y con biopsias musculares anómalas que requieren fármacos inmunodepresores para su mejoría.[86] Cuando los pacientes que reciben estatinas desarrollan síntomas musculares, se deben medir las concentraciones de CK total y evaluarse las causas tratables de la debilidad muscular, como hipotiroidismo, polimialgia reumática y carencia de vitamina D.[87]

Aunque la miopatía asociada a estatinas es motivo de preocupación, debe buscarse el equilibrio entre el riesgo bajo de provocar una miopatía leve y el beneficio importante que obtienen los pacientes que necesitan estos fármacos para reducir los resultados CV adversos.[88] Un abordaje razonable consiste en analizar las afecciones que predisponen a las miopatías, y que comentan el grupo de trabajo del ACC/AHA/NHLBI: edad avanzada (en cuyo caso, pueden no referir dolor, solo debilidad), peso corporal relativamente bajo, sexo femenino, enfermedad multisistémica, enfermedades agudas y algunos medicamentos o combinaciones de medicamentos.[67] Otros factores predisponentes que hay que tener en cuenta son el consumo de alcohol, el compromiso de la función hepática o renal, la diabetes y el hipotiroidismo (cuadro 24-2).[89]

Una maniobra clínica útil para los casos de molestias musculares difusas cuando no está claro que la causa sea el tratamiento con estatinas es suspender su administración durante 2 o 3 semanas, planeando la reintroducción de la misma u otra estatina en una dosis menor para comprobar si esta es realmente la causa de los síntomas observados. El análisis del estudio TNT demostró que la retirada de las estatinas durante un breve período de tiempo en la fase de preinclusión no aumentó el riesgo de episodios CI.[90] En los casos de trastornos musculares familiares o que presentan debilidad de nueva aparición es importante saber que los síntomas pueden ser consecuencia de un trastorno muscular tanto adquirido como hereditario. El estudio diagnóstico propuesto debe incluir en el interrogatorio el consumo de determinadas sustancias (alcohol, zumo de pomelo o fármacos que aumenten las concentraciones de estatinas), las causas sistémicas (hipotiroidismo, colagenosis vascular [polimialgia reumática si el paciente es mayor de 50 años] o carencia de vitamina D), y/o una causa muscular primaria. En consecuencia, es importante obtener los antecedentes familiares y valorar la biopsia muscular, si procede, antes de plantearse si y cuándo debe comenzar el tratamiento con estatinas. En caso de debilidad persistente a pesar de suspender la estatina puede ser útil derivar el paciente para el estudio neurológico, y estos pacientes evolucionan mejor cuando reciben secuestradores de ácidos biliares y niacina para controlar su LDL-C. En los pacientes que reciben estatinas cada día y presentan mialgias pueden hacerse pruebas cortas con varias estatinas cuando las molestias relacionadas con estos fármacos consistan en dolores musculares o calambres, y no en debilidad. En opinión de algunos médicos, la administración de una estatina de acción prolongada, como la rosuvastatina, una o dos veces a la semana permite que los pacientes que no toleran otros fármacos de este grupo alcancen su objetivo.[91,92]

La lovastatina, primera estatina que se comercializó en EE. UU., no era sintética, sino un extracto de arroz de levadura. En un estudio aleatorizado se administró un extracto parcialmente purificado de levadura roja con varios componentes, conocido como *Xuezhikang* (XZK), a supervivientes a un IM con una media de LDL-C de aproximadamente 129 mg/dl,[93] una cifra parecida a las concentraciones iniciales determinadas en el Heart Protection Study. En este estudio controlado con placebo el LDL-C se redujo en un 20% en el grupo XZK y en un 3% en el grupo placebo. Este resultado se asoció a un descenso significativo de la frecuencia de episodios coronarios mayores. El tratamiento con XZK logró una reducción del riesgo relativo (45%) y absoluto (4,7%) de episodios coronarios mayores en comparación con placebo. Los pacientes que recibieron XZK también tenían un descenso muy significativo, de aproximadamente el 30 al 32%, de la mortalidad CV (6,1 frente a 4,3%) y total (7,7 frente a 5,2%) en comparación con los tratados con placebo. Aunque solo el 50 al 60% de los casos recibía β-bloqueantes, la utilización de ácido acetilsalicílico se acercó al 95%. Debido a la ausencia de preparados estandarizados, la mayoría de los médicos prefiere usar estatinas que se han probado primero en estudios clínicos de gran tamaño. A pesar de este resultado preliminar provocador obtenido con el arroz de levadura roja en China y en estudios clínicos a corto plazo en EE. UU.,[94,95] que demostraban su tolerabilidad y su eficacia reduciendo el LDL-C en un grado parecido al de la pravastatina, 20 mg/día, parecería prudente no recomendar el arroz de levadura roja como alternativa a las estatinas aprobadas y reguladas por la FDA hasta que se disponga de la pertinente estandarización.[96]

En el estudio JUPITER llamó la atención el riesgo, pequeño pero significativo, de diabetes. Este resultado se confirmó en un metaanálisis de 13 estudios de gran tamaño sobre estatinas de al menos 1 año de duración, excluidos los realizados en pacientes en diálisis o postrasplante. Se demostró que el uso de estatinas en 91.140 participantes aumentó el riesgo de diabetes incidente en un 9%.[97] Este riesgo, que es equivalente al de un caso adicional de diabetes por cada 255 personas tratadas con una estatina durante 4 años, es superado en general por la reducción de los episodios clínicos mediada por estatinas. No fue una sorpresa que esta incidencia fuese alta en los pacientes mayores, con un caso más de diabetes a lo largo de un período de 4 años por cada 255 pacientes tratados. Por lo tanto, se pueden añadir las estatinas a la lista de tratamientos, como la niacina y la hidroclorotiacida (HCTZ), que mejoran los resultados CV pero que conllevan un riesgo pequeño, pero real, de diabetes. Este hecho refuerza el consejo sobre el estilo de vida que debe asociarse a la prescripción de estatinas.

Los fibratos y el ácido nicotínico pueden reducir el LDL-C, pero se utilizan principalmente para tratar la dislipemia aterógena. El fenofibrato puede reducir el LDL-C al menos en un 20% en pacientes con triglicéridos normales,[98] aunque es mucho menos pronunciado en pacientes

Cuadro 24-2 Sugerencias para utilizar estatinas

1. Entienda qué pacientes se benefician del tratamiento con estatinas. Efectúe una evaluación minuciosa del riesgo cardiovascular y obtenga los antecedentes farmacológicos antes de iniciar el tratamiento con estatinas.
2. Si utiliza estatinas, reducen el LDL-C al menos en un 30-40%. En los casos que necesitan estatinas para la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica, pruebe a utilizar la dosis máxima tolerada con estatinas antes de añadir otros medicamentos hipolipemiantes para reducir el LDL-C.
3. No considere que la seguridad o las propiedades son un efecto de clase de las estatinas. Las propiedades farmacológicas de las estatinas difieren en cada caso, lo que puede ser útil para decidir qué estatina utilizar en cada paciente. No debe iniciarse el tratamiento con simvastatina, 80 mg. Las interacciones farmacológicas de esta estatina se resumen en la tabla 24-3.
4. Piense que los efectos secundarios musculares y hepáticos, que son poco frecuentes, pueden presentarse. Obtenga inicialmente pruebas hepáticas, un análisis de orina para proteínas y pruebas de función tiroidea (como TSH) recientes antes de iniciar el tratamiento con estatinas. Revise detenidamente la lista de interacciones farmacológicas de las estatinas. Las elevaciones leves de las transaminasas son a menudo transitorias y no graves. Si la AST es sistemáticamente mayor que la ALT, valore un consumo excesivo de alcohol.
5. No mida rutinariamente la CK en la analítica de seguimiento, ya que varía ampliamente, en especial en las personas que hacen ejercicio regularmente. Recuerde que las estatinas pueden reagudizar las lesiones del músculo esquelético provocadas por el ejercicio, pero suspenda la estatina y obtenga una anamnesis detallada si el paciente desarrolla síntomas musculares como debilidad, molestias o calambres. La analítica útil comprende CK total, 25-OH vitamina D, velocidad de sedimento y TSH.
6. Si se presenta una reacción adversa no grave en un paciente tratado con una estatina, valore la reintroducción con una dosis menor cuando el paciente se recupere hasta su estado inicial, especialmente si esa dosis fue bien tolerada en el pasado. Si no puede usarse una dosis más alta de estatinas de forma segura pueden utilizarse fármacos activos en el tubo digestivo para obtener el descenso adicional necesario del LDL-C. Es útil indicar a los pacientes que una dieta rica en fibra y baja en grasas saturadas y trans y baja en colesterol puede reducir el LDL-C en un 6-8%, que es aproximadamente el descenso obtenido si se aumenta al doble la dosis de la estatina.

ALT, alanina transaminasa; *AST,* aspartato aminotransferasa; *CK,* creatina cinasa; *LDL-C,* colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; *TSH,* hormona estimulante de la tiroides.
Modificado de Stone NJ. En Grundy S, editor: *Atlas on atherosclerosis.* 2005, Philadelphia, Current Science.

con triglicéridos elevados en el momento basal, y en realidad podría incluso aumentar. La adición de fenofibrato a simvastatina en diabéticos no mejoró los resultados CV.[99] El ácido nicotínico reduce el LDL-C de forma dependiente de la dosis, pero hay dudas sobre su efecto cuando se añade al tratamiento con estatinas. El Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH) se interrumpió prematuramente cuando se determinó que los resultados no mejoraban al añadir niacina de liberación ampliada en dosis altas de 2.000 mg/día al tratamiento con estatinas en participantes con IC establecida que habían alcanzado su objetivo de LDL-C de 40 a 80 mg/día, pero que aún tenían un HDL-C bajo (media aproximadamente de 35 mg/dl). Además, se determinó que el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico aumentaba en el grupo de la niacina. Se necesita un análisis más detallado de esos estudios de tratamiento combinado para entender todas sus implicaciones pero, en estos momentos, parece prudente utilizar las dosis máximas toleradas de estatinas en pacientes con dislipemia aterógena antes de añadir fármacos que mejoren los triglicéridos o el HDL-C.[100]

En los pacientes que necesitan reducir el LDL-C más de lo que se puede conseguir con las estatinas (por ejemplo, en los pacientes con hipercolesterolemia familiar) o en caso de intolerancia al tratamiento con estos fármacos, principalmente como consecuencia de los síntomas musculares, que les impide alcanzar sus objetivos de LDL-C, se recomienda administrar fármacos que ejerzan su efecto principal en el tubo digestivo, dando preferencia a los que dispongan de resultados basados en la evidencia.

Se comercializan tres clases de fármacos: *secuestradores de ácidos biliares,* resinas como colestiramina y colestipol, y un polímero como el colesevelam; otros tratamientos menos verificados, como los *inhibidores de la absorción de colesterol,* como ecetimiba, y por último los *ésteres de fitostanoles.*

SECUESTRADORES DE ÁCIDOS BILIARES

Los secuestradores de ácidos biliares (SAB) reducen el LDL-C interfiriendo con la absorción de ácidos biliares en el íleon. Los secuestradores favorecen la excreción fecal de los ácidos biliares ligados y provocan un aumento compensador de la síntesis de receptores de LDL para repletar las reservas hepáticas de colesterol, con lo que aumenta la eliminación de LDL. No hay fármacos de efectos sistémicos que reduzcan el LDL-C, solos o en combinación con estatinas (tablas 24-6 y 24-7).

Efectos en lípidos y lipoproteínas

Durante décadas, las únicas resinas SAB fueron colestiramina y colestipol. Antes de la introducción de las estatinas, estos fármacos se administraban en dosis más altas que las utilizadas actualmente, lo que los convertía en fármacos difíciles de usar debido a los efectos secundarios digestivos limitantes. Esas resinas se unen con avidez a otros fármacos, especialmente hormonas tiroideas, digoxina y antibióticos. El colesevelam, un polímero en gel, se introdujo en forma de comprimidos.[101] Tiene la ventaja de su mayor especificidad por los ácidos biliares y, excepto en lo que respecta al verapamilo, tiene muchas menos interacciones farmacológicas que las resinas.[102] La combinación del colesevelam con una simvastatina en dosis bajas (10 mg/día) dio lugar a una reducción media del LDL-C del 42%, una cifra mayor que la conseguida habitualmente con simvastatina, 40 mg/día, sola.[103] Los efectos del tratamiento combinado en el HDL-C y los triglicéridos séricos fueron parecidos a los obtenidos con simvastatina sola. Los SAB reducen el LDL-C de forma dependiente de la dosis y son una parte esencial de

TABLA 24-6 Secuestradores de ácidos biliares

SECUESTRADOR DE ÁCIDOS BILIARES	DOSIS INICIAL	DOSIS DE MANTENIMIENTO	REDUCCIÓN DEL LDL-C	COMENTARIOS
Colestiramina	8 g/día en dosis divididas	16-24 g/día en monoterapia; dosis menores si se usa con estatinas	Varía del 8,7 al 28%, dependiendo de la dosis de la resina	Tomar otros fármacos 1 h antes o 3 h después; el psilio aumenta su acción
Colestipol	10 g/día en dosis divididas	16-24 g/día en monoterapia; dosis menores si se usa con estatinas	Parecido a colestiramina, varía con la dosis de la resina	Tomar otros fármacos 1 h antes o 3 h después; el psilio aumenta su acción
Colesevelam	Dos o tres comprimidos de 625 mg dos veces al día (7 comprimidos/día máximo).	625 mg tres veces al día; pueden administrarse 7 comprimidos/día si es necesario; también disponible en suspensión equivalente a 6 comprimidos/día	19% (3,8 g/día)	Tomar con un gran vaso de agua; reduce la HbA1c en diabéticos tipo 2

HbA1c, hemoglobina A1c; *LDL-C,* colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

TABLA 24-7 Eficacia clínica de los secuestradores de ácidos biliares

ESTUDIO	POBLACIÓN	FÁRMACO	REDUCCIÓN DEL LDL-C	EFICACIA FRENTE A CI
LRC CPPT	3.806 hombres sin CI	Colestiramina, 16-24 g/día	20,3%	Reducción del 19% en IM mortal y no mortal a los 7,4 años
STARS	26 hombres con CI	Colestiramina, 16 g/día	35,7%	Mejoría en la angiografía a los 2 años
Estudio NHLBI 2	116 pacientes de ambos sexos con CI	Colestiramina, 16 g/día como media	26%	Sí, si el estrechamiento era >50% en el momento inicial, a los 5 años
CLAS	162 hombres con CI	Colestipol, 30 g/día, + ácido nicotínico, 4,3 g/día	43%	Regresión significativamente mayor en los pacientes tratados en la angiografía a los 2 años
FH-SCOR	72 pacientes de ambos sexos con hipercolesterolemia familiar	Colestipol, ácido nicotínico y lovastatina*	39%	El cambio angiográfico se correlacionó con las variaciones del LDL-C a los 2 años
FATS	120 hombres con CI	Colestipol, 30 g/día, y lovastatina, 20 mg, dos veces al día o ácido nicotínico, 4 g/día	46% (lovastatina), 36% (ácido nicotínico)	El grupo de ácido nicotínico tenía un HDL-C mayor que el grupo de lovastatina; mejoría significativa angiográfica y clínica a los 2,5 años

*Dosis no disponibles.
CI, cardiopatía isquémica; *CLAS,* Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study; *HDL-C,* colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; *IM,* infarto de miocardio; *LDL-C,* colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; *LRC PPT,* Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention; *SAB,* secuestrador de ácidos biliares; *STARS,* St. Thomas' Atherosclerosis Regression Study.

un régimen politerápico en pacientes con LDL muy elevadas debido a hipercolesterolemia familiar (HF), ya que sus efectos reductores del LDL-C son aditivos a los producidos por las estatinas. Los SAB permiten que los pacientes que no pueden tolerar una dosis mayor de estatinas consigan un descenso mayor del LDL-C, que es más importante que el que se consigue al aumentar al doble la dosis de estatinas. No obstante, no deben administrarse cuando los triglicéridos son mayores de 250 mg/dl debido al aumento de la secreción de partículas ricas en triglicéridos que, en algunos casos, produce una hipertrigliceridemia muy intensa. El HDL-C aumenta ligeramente, pero no se reduce la Lp(a).

Una indicación nueva para el colesevelam es la diabetes tipo 2, ya que cuando se añadió a metformina se determinó en la semana 26 no solo una concentración significativamente menor de LDL-C (15,9%), no HDL-C (10,3%) y ApoB (7,9%), sino también la reducción de la hemoglobina A1c (reducción media del 0,54%).[104] Aunque se necesitan más estudios para aclarar su función en el tratamiento de la diabetes tipo 2, el colesevelam es una opción atractiva para los diabéticos que están tomando la dosis máxima tolerada de estatinas y que aún no alcanzan su objetivo. No obstante, todavía no se ha aprobado su uso en la diabetes tipo 1.

Eficacia

La colestiramina se utilizó en prevención primaria en el Lipid Research Clinics Primary Prevention Trial. Si bien redujo las tasas de IM mortal y no mortal, el estudio no tenía potencia para determinar la reducción de la tasa de mortalidad total.[105] En dos estudios sobre angiografía de pequeño tamaño, NHLBI Type II Intervention Study[106] y STARS,[107] los varones hipercolesterolémicos con CI que tomaban colestiramina consiguieron reducir la progresión en las angiografías seriadas. En el Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS) se añadió colestipol al ácido nicotínico o a la lovastatina, y contribuyó al descenso de la progresión en la angiografía y a la reducción de episodios en comparación con el grupo placebo.[109]

Problemas de seguridad y cumplimiento

Los SAB no se absorben y no deben considerarse fármacos sistémicos. De hecho, los efectos secundarios digestivos, como el estreñimiento y el agravamiento de la hemorragia hemorroidal, pueden ser limitantes. Las resinas, como la colestiramina y el colestipol, se comercializan en forma de polvos que deben mezclarse con agua o puré de manzana. El colestipol también se comercializa en forma de comprimidos. El colesevelam se comercializa también en comprimidos (dosis media de seis comprimidos/día, tres después de comer y tres después de cenar) y en suspensión, que solo tiene que tomarse una vez al día. Es importante decir a los pacientes que tomen siempre estos medicamentos con un vaso grande de agua y que disuelvan todo lo que quede con más agua. Todos los fármacos de esta clase deben tomarse 90 min después o al menos 3 o 4 h antes de cualquier otro fármaco (al menos 4 h antes de fenitoína, gliburida, levotiroxina, warfarina y anticonceptivos orales). Pueden interferir con la absorción de vitaminas liposolubles, por lo que deben tomarse por la mañana y no después de la comida o la cena. Es necesario dar instrucciones concretas a los pacientes sobre estos fármacos para garantizar que los toman correctamente para reducir el estreñimiento (p. ej., añadiendo psilio en polvo si se tolera) y se mantienen bien hidratados durante el día. Los médicos no deben comenzar a administrar estos fármacos si los triglicéridos son mayores de 300 mg/dl, ya que las resinas en particular pueden aumentar los triglicéridos. Se debe consultar el prospecto y se aconseja cautela antes de empezar el tratamiento si el paciente refiere trastornos importantes de la deglución o la movilidad.

ECETIMIBA E INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN DE COLESTEROL

La ecetimiba, una 2-acetidiona, es un inhibidor potente de la absorción de colesterol. Utilizando un abordaje genético, los investigadores identificaron el gen Niemann-Pick C1-Like 1 *(NPC1L1)* como un mediador fundamental de la absorción de colesterol y el objetivo directo de este fármaco.[110] Después de su absorción, la ecetimiba se glucuroniza con rapidez en el hígado y se recicla mediante la circulación enterohepática hacia su lugar objetivo de acción, en el borde en cepillo del intestino delgado, donde previene la absorción del colesterol de la dieta y, especialmente, de las fuentes biliares, reduciendo mucho la absorción de los fitosteroles.

Dos cotransportadores, ABCG5 y ABCG8, son los responsables de que se vuelvan a secretar hacia la luz intestinal los fitosteroles absorbidos. La carencia de cualquiera de ellos provoca una enfermedad hereditaria muy poco frecuente, la fitosterolemia, que se caracteriza por absorción excesiva y descenso de la excreción biliar de fitosteroles. Como la ecetimiba interfiere con el gen *NPC1L1,* se convierte en un tratamiento nuevo para este trastorno tan poco frecuente al reducir la captación intestinal de colesterol y fitosteroles.[111]

Efecto en lípidos y lipoproteínas

La ecetimiba se utiliza en dosis únicas de 10 mg/día. Reduce el LDL-C aproximadamente en un 20%, y este efecto se suma al obtenido con las estatinas. Aunque se ha propuesto su uso en monoterapia en pacientes que no toleran las estatinas, los escasos datos obtenidos en estudios clínicos confirman que la combinación de una dosis menor de una estatina más ecetimiba es tan eficaz como dosis mayores de la estatina. La combinación de ecetimiba y un SAB como colestipol consigue una reducción adicional del 20% del LDL-C respecto a la obtenida con cada uno por separado cuando no se toleran estatinas o en la HF.[112] Para una eficacia óptima, se debe aconsejar a los pacientes que eviten tomar un SAB y ecetimiba al mismo tiempo.

Eficacia

Aunque los pacientes que tienen la forma homocigota de HF a menudo son resistentes a las estatinas, parecen responder a la ecetimiba,[113] por lo que se convierte en el cuarto fármaco (junto a las estatinas, los SAB y el ácido nicotínico) útil para tratar este tipo de HF. La importancia clínica de la ecetimiba ya se apuntó en el Study of Heart and Renal Protection (SHARP), en el que se comparó simvastatina, 20 mg, más ecetimiba, 10 mg, con placebo en un estudio clínico aleatorizado y doble ciego de 9.720 pacientes con nefropatía crónica en el que se incluyeron más de 3.000 pacientes en diálisis. Después de 4,9 años, los investigadores describieron una reducción del 17% del criterio preespecificado de primer episodio ateroesclerótico mayor (IM no mortal o muerte por CI, accidente cerebrovascular no hemorrágico o cualquier revascularización arterial) sin un exceso significativo de episodios adversos. Es importante reseñar que no se encontró un aumento del riesgo de cáncer. Al contrario de lo observado en otros estudios anteriores realizados con estatinas en los que no se demostraron beneficios en los pacientes en hemodiálisis, las diferencias significativas encontradas en el estudio SHARP podrían haberse debido tanto al número de casos mucho menor en los estudios previos como a la proporción mucho menor de episodios vasculares observados como criterios de valoración principales que estuvieron relacionados con la enfermedad vascular ateroesclerótica y, por tanto, fueron susceptibles al tratamiento utilizado para reducir el LDL-C.[114] Se espera con impaciencia los datos sobre la eficacia y la seguridad procedentes de un estudio clínico a gran escala de pacientes con SCA.[115]

Seguridad

En la mayoría de los pacientes, la ecetimiba es un fármaco notablemente bien tolerado y su perfil de seguridad es parecido al que se observa con placebo. Se han descrito mialgias con ecetimiba en pacientes que habían tenido anteriormente mialgias con estatinas, con o sin elevación de las concentraciones de CK, por tanto, debe vigilarse a los pacientes con antecedentes de intolerancia a estatinas por si aparecieran episodios adversos musculares durante el tratamiento con ecetimiba.[116] También se han descrito elevaciones de transaminasas hepáticas y casos de hepatitis en pacientes tratados con ecetimiba. Las interacciones farmacológicas afectan a la ciclosporina, por lo que deben vigilarse las concentraciones de este fármaco; a los fibratos, por lo que no debe añadirse fenofibrato si el paciente tiene antecedentes de litiasis biliar, y a las resinas secuestradoras de ácidos biliares, que pueden disminuir las concentraciones de ecetimiba.

Se debe obtener una analítica hepática en los pacientes que empiecen a recibir ecetimiba. Se recomienda determinar las transaminasas hepáticas después de 6 a 12 semanas, y se repetirá la valoración si se combina ecetimiba con una estatina. Tanto si se toma sola como con una estatina, la ecetimiba está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa o con elevación persistente de las transaminasas hepáticas de origen no explicado, y no debe administrarse a mujeres gestantes o a madres que estén dando el pecho.

ESTEROLES FITOSTANOLES

Los fitosteroles son sustancias ubicuas en la naturaleza y tienen una estructura nuclear con varios anillos común a la familia de esteroles. Difieren de la estructura del colesterol (que se encuentra en los animales como componente clave de las membranas celulares, vitamina D y esteroides suprarrenales y gonadales) solo en su cadena lateral. Los esteroles saturados, denominados *estanoles,* carecen del doble enlace número cinco en su anillo B.[117] La saturación del *sitosterol,* el fitosterol más habitual, da lugar al *sitostanol,* mientras que la del *campesterol* da lugar al *campestanol.* Los fitosteroles y el colesterol se consumen aproximadamente en cantidades iguales, pero los fitosteroles se presentan en el plasma humano en una concentración normalmente inferior en un 0,5% respecto a la del colesterol. Los fitostanoles se absorben aún peor en el intestino y su concentración plasmática es solo la décima parte (es decir, el 0,05% respecto a la del colesterol). En el informe ATP III se indicaba que la adición de ésteres de estanol o fitosteroles y fibra podría ayudar a alcanzar los objetivos de LDL-C sin tener que recurrir a medicamentos. Como no se ha llevado a cabo una comparación rigurosa entre los fitostanoles y los fitosteroles, el ATP III recomendó utilizar cualquiera de ellos.[118] Después del informe ATP III se han obtenido algunos datos que indican una posible ventaja de los ésteres de fitostanoles respecto a los fitosteroles para reducir el LDL-C.[119] Mientras que la eficacia de los ésteres de fitosteroles para la reducción del LDL-C tiende a disminuir con el tiempo, la de los ésteres de fitostanoles se mantiene en una reducción del 10% del valor basal. Además, se demostró que, a diferencia de los fitosteroles, los fitostanoles no afectaban la síntesis de ácidos biliares. Por último, los ésteres de fitostanol de la dieta reducen la elevación de fitosteroles séricos inducida por estatinas, mientras que las concentraciones de fitosterol sérico no se reducen cuando se ingieren ésteres de fitosterol.[120]

Efecto en lípidos y lipoproteínas

Una observación práctica importante es que el éster de estanol de las margarinas es tan eficaz en una dosis única como cuando se toma repartido en tres tomas.[121] La persistencia del efecto de la dosis única hace pensar en que los estanoles no solo compiten con el colesterol por la solubilización de las micelas, sino que también tienen un efecto adicional de mayor duración en las células de la mucosa intestinal. Hay algunos límites prácticos sobre cuánta margarina puede ingerir una persona. El descenso máximo del LDL-C con fitostanoles se produce con 2 g/día de ésteres de fitostanol.[122] En un estudio de mujeres posmenopáusicas se redujeron las concentraciones de las LDL-C en un 13%, lo que podría evitar que las pacientes de bajo riesgo tomasen tratamiento farmacológico. Parece que las pacientes de mayor edad responden mejor a los ésteres de fitostanol que las más jóvenes.[123]

Eficacia frente a la cardiopatía isquémica

No existen estudios sobre el criterio de valoración de la CI y algunos investigadores han planteado dudas de que las concentraciones elevadas de fitosterol pudieran aumentar el riesgo de CI. Para determinar si las concentraciones plasmáticas de fitosteroles se asociaban a aterosclerosis coronaria en personas se midieron las concentraciones plasmáticas de colesterol y fitosteroles en 2.542 sujetos de 30 a 67 años que se sometieron a una tomografía computarizada con haz de electrones.[124] Las concentraciones plasmáticas de colesterol, pero no las de sitosterol o campesterol, fueron significativamente mayores en los pacientes que tenían calcio coronario. Además, en ese mismo artículo los investigadores no pudieron demostrar que las concentraciones plasmáticas elevadas de fitosteroles (sitosterol y campesterol) se asociasen a aterosclerosis en ratones genéticamente modificados.

Seguridad

En un metaanálisis presentado en un seminario sobre ésteres de fitostanol se determinó que los estanoles o los esteroles no afectan a las concentraciones de las vitaminas A y D.[125] El α-caroteno, el licopeno y la vitamina E se transportan en las partículas de LDL y su concentración se mantiene estable en relación con las concentraciones de LDL. Aunque se observó que las concentraciones de β-carotenos disminuían, el grupo de estudio no esperaba encontrar resultados adversos en la salud, si bien se han descrito cuando se utilizan suplementos de estas sustancias. Se llegó a la conclusión de que los datos actuales son suficientes para promover la utilización de fitosteroles y fitostanoles para reducir el LDL-C en personas con aumento del riesgo de CI.[126] En opinión de otros autores, los alimentos que contienen carotenoides deben ingerirse en comidas distintas que los que contienen ésteres de fitosterol.

Un último comentario: para la utilización segura de los medicamentos que se comentan en este capítulo es necesario revisar las indicaciones de cada paciente y los posibles problemas hepáticos o renales que podrían afectar a la concentración y a la eficacia de cada fármaco, así como las posibles interacciones farmacológicas y alimentarias. El sitio web del fabricante y la información de prescripción para médicos aportan datos muy valiosos y se recomienda encarecidamente su revisión para la utilización segura de estos productos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldstein JL, Brown MS. Molecular medicine: the cholesterol quartet. *Science* 2001;292(5520):1310-1312.
2. Sacks FM, Campos H. Clinical review 163: cardiovascular endocrinology—low-density lipoprotein size and cardiovascular disease: a reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4525-4532.
3. Vega GL, Grundy SM. Effect of statins on metabolism of apo-B-containing lipoproteins in hypertriglyceridemic men. *Am J Cardiol* 1998;81(4A):36B-42B.
4. Snow V, Aronson MD, Hornbake ER, et al. Lipid control in the management of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Int Med* 2004;140:644-649.
5. Tonelli M, Isles C, Craven T, et al. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005;112(2):171-178.
6. Davidson M. Considerations in the treatment of dyslipidemia associated with chronic kidney failure and renal transplantation. *Prev Cardiol* 2005;8(4):244-249.
7. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-3421.
8. Taylor F, Ward K, Moore TH, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jan 19(1):CD004816.
9. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170(12):1024-1031.
10. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166(21):2307-2313.
11. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010;121(9):1069-1077.
12. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Gissi-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-1239.
13. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-248.
14. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, AURORA Study Group. et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-1407.
15. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, CORONA Group. et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357(22):2248-2261.
16. Sniderman AD, Solhpour A, Alam A, et al. Cardiovascular death in dialysis patients: lessons we can learn from AURORA. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(2):335-340.
17. Winchester DE, Wen X, Xie L, Bavry AA. Evidence of pre-procedural statin therapy a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(14):1099-1109.
18. Dunkelgrun E, Boersma E, Schouten O, et al. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg* 2009;249:921-992.
19. Rami K, Martin J, Emberson J, et al. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomized controlled trials. *Br Med J* 2011;342:d1250.
20. Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol* 1997;80(1):106-107.
21. Schaefer EJ, McNamara JR, Tayler T, et al. Comparisons of effects of statins (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, and simvastatin) on fasting and postprandial lipoproteins in patients with coronary heart disease versus control subjects. *Am J Cardiol* 2004;93(1):31-39.
22. Stein DT, Devaraj S, Balis D, Adams-Huet B, Jialal I. Effect of statin therapy on remnant lipoprotein cholesterol levels in patients with combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(12):2026-2031.
23. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000;101:207-213.
24. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
25. Gotto AM Jr, Moon J. Pitavastatin for the treatment of primary hyperlipidemia and mixed dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8(8):1079-1090.
26. Pitavastatin (Livalo): the seventh statin. *Med Lett Drugs Ther* 2010;52:57-58.
27. Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:567-572.
28. Garcia-Valdecasas-Campelo E, Gonzalez-Reimers E, Lopez-Lirola A, Rodriguez-Rodriguez E, Santolaria-Fernandez F. Acute rhabdomyolysis associated with cerivastatin therapy. *Arch Intern Med* 2001;161:893.
29. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998;81(4A):66B-69B.
30. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-160.
31. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.

32. Scanu A. Lipoprotein(a), Friedewald formula, and NCEP guidelines. National Cholesterol Education Program. *Am J Cardiol* 2001;87(5):608-609, A9.
33. Albert MA, Glynn RJ, Wolfert RL, Ridker PM. The effect of statin therapy on lipoprotein associated phospholipase A2 levels. *Atherosclerosis* 2005;182:193-198.
34. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64-70.
35. Peters SA, Palmer MK, Grobbee DE, et al. C-reactive protein lowering with rosuvastatin in the METEOR study. *J Intern Med* 2010;268(2):155-161.
36. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344(26):1959-1965.
37. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT–TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352(1):20-28.
38. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, JUPITER Study Group. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-2207.
39. Kaul S, Morrissey RP, Diamond GA. By Jove! What is a clinician to make of JUPITER? *Arch Intern Med* 2010;170(12):1073-1077.
40. Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med* 2003;163(5):553-564.
41. Corsini A, Bellosta S, Davidson MH. Pharmacokinetic interactions between statins and fibrates. *Am J Cardiol* 2005;96(9A):44K-49K.
42. Stone NJ. Strategies for treating abnormal lipid profiles with drugs. In Grundy SM (ed): *Atlas of atherosclerosis, risk factors and treatment*, 4th ed, Philadelphia, 2005, Current Medicine, pp 143-166.
43. Kane GC, Lipsky JJ. Drug–grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc* 2000;75:933-942.
44. Hanley MJ, Cancalon P, Widmer WW, Greenblatt DJ. The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7(3):267-286.
45. Malvestutto CD, Aberg JA. Coronary heart disease in people infected with HIV. *Cleve Clin J Med* 2010;77(8):547-556.
46. U.S. Food and Drug Administration. *FDA drug safety communication: new restrictions, contraindications, and dose limitations for zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury*. Available at http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm256581.htm. Accessed June 25, 2012.
47. McKenney JM. Efficacy and safety of rosuvastatin in treatment of dyslipidemia. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(10):1033-1047.
48. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al. Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomized, placebo controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024-2031.
49. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005;95:120-122.
50. Bergman AJ, Murphy G, Burke J, et al. Simvastatin does not have a clinically significant pharmacokinetic interaction with fenofibrate in humans. *J Clin Pharmacol* 2004;44:1054-1062.
51. Andrus MR. Oral anticoagulant drug interactions with statins: case report of fluvastatin and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004;24(2):285-290.
52. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(5):343-370.
53. Guyton JR, Capuzzi DM. Treatment of hyperlipidemia with combined niacin-statin regimens. *Am J Cardiol* 1998;82(12A):82U-84U.
54. Thompson GR. Angiographic evidence for the role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998(19 Suppl):H31-H36.
55. Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, Post CABG Investigators. et al. Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial. *Circulation* 2000;102(2):157-165.
56. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:70-76.
57. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, REVERSAL Investigators. et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(9):1071-1080.
58. O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dL: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(11):2142-2146.
59. Lima JA, Desai MY, Steen H, et al. Statin-induced cholesterol lowering and plaque regression after 6 months of magnetic resonance imaging–monitored therapy. *Circulation* 2004;110(16):2336-2341.
60. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
61. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363(9411):757-767.
62. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-1316.
63. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, et al. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010;376(9753):1658-1669.
64. SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genome-wide study. *N Engl J Med* 2008;359(8):789-799.
65. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-1278.
66. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-1681.
67. Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1425-1433.
68. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-1718.
69. Buchwald H, Campos CT, Varco RL, et al. Effective lipid modification and morbidity: five-year posttrial follow-up report from the POSCH. *Arch Intern Med* 1998;158:1253-1261.
70. Palinski W, Napoli C. Unraveling pleiotropic effects of statins on plaque rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1745-1750.
71. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002;106(8):1024-1028.
72. Russo M, Jacobson I. How to use statins with chronic liver disease. *Cleve Clinic J Med* 2004;71:58-62.
73. Report of the National Lipid Association's Statin Safety Task Force. *Am J Card* 2006;97(Suppl 1):S89-S94.
73a. Available at http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm293330.htm. Accessed May 28, 2012.
74. Charles EC, Olson KL, Sandhoff BG, McClure DL, Merenich JA. Evaluation of cases of severe statin-related transaminitis within a large health maintenance organization. *Am J Med* 2005;118(6):618-624.
75. Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, Schiff ER. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc* 2010;85:349-356.
76. Chang JT, Staffa JA, Parks M, Green L. Rhabdomyolysis with HMG-CoA reductase inhibitors and gemfibrozil combination therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:417-426.
77. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009;150(12):858.
78. Armitage J. Safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007;370:1781-1790.
79. Venero CV, Thompson PD. Managing statin myopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38:121-136.
80. Abd TT, Jacobson TA. Statin-induced myopathy: a review and update. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:373-387.
81. Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve* 2002;25:332-347.
82. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19(6):403-414.
83. Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med* 2005;165(22):2671-2676.
84. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. The Scripps Mercy Clinical Research Center. *Ann Intern Med* 2002;137:581-585.
85. Mohaupt MG, Karas RH, Babiychuk EB, et al. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. *CMAJ* 2009;181(1-2):E11-E18.
86. Grable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve* 2010;41(2):185-190.
87. Gupta A, Thompson PD. The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy. *Atherosclerosis* 2011;215(1):23-29, Epub 2010 Dec 5.
88. Grundy S. Can statins cause chronic low-grade myopathy? *Ann Intern Med* 2002;137:617-618.
89. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003;289(13):1681-1690.
90. McGowan MD. There is no evidence for an increase in acute coronary syndromes after short-term abrupt discontinuation of statins in stable cardiac patients. *Circulation* 2004;110:2333-2335.
91. Backes JM, Moriarty PM, Ruisinger JF, Gibson CA. Effects of once weekly rosuvastatin among patients with a prior statin intolerance. *Am J Cardiol* 2007;100:554-555.
92. Backes JM, Venero CV, Gibson CA, et al. Effectiveness and tolerability of every-other-day rosuvastatin dosing in patients with prior statin intolerance. *Ann Pharmacother* 2008;42:341-346.
93. Lu Z, Kou W, Du B, Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group. et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101(12):1689-1693.
94. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, et al. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150(12):830-839, W147-W149.
95. Halbert SC, French B, Gordon RY, et al. Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *Am J Cardiol* 2010;105(2):198-204.
96. Eckel R. Approach to the patient who is intolerant of statin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(5):2015-2022.
97. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010;375(9716):735-742.
98. Knopp RH, Brown WV, Dujovne CA, et al. Effects of fenofibrate on plasma lipoproteins in hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. *Am J Med* 1987;83(5B):50-59.
99. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, ACCORD Study Group. et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1563-1574.
100. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, for the AIM-HIGH Investigators. et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-2267.
101. Davidson MH, Dillon MA, Gordon B, et al. Colesevelam hydrochloride (cholestagel): a new potent bile acid sequestrant associated with a low incidence of gastrointestinal side effects. *Arch Intern Med* 1999;159:1893-1900.
102. Donovan JM, Stypinski D, Stiles MR, Olson TA, Burke SK. Drug interactions with colesevelam hydrochloride, a novel, potent lipid-lowering agent. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000;14(6):681-690.
103. Knapp HH, Schrott H, Ma P, et al. Efficacy and safety of combination simvastatin and colesevelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med* 2001;110(5):352-360.
104. Bays HE, Goldberg RB, Truitt KE, Jones MR. Colesevelam hydrochloride therapy in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: glucose and lipid effects. *Arch Intern Med* 2008;168(18):1975-1983.
105. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I: Reduction in the incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351-364.
106. Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF, et al. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984;69:313-324.
107. Watts GF, Lewis B, Brunt JNH, et al. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St. Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992;339:563-569.
108. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289-1298.
109. Reference deleted in proofs.
110. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(23):8132-8137.

111. von Bergmann K, Sudhop T, Lutjohann D. Cholesterol and plant sterol absorption: recent insights. *Am J Cardiol* 2005;96(1A):10D-14D.
112. Zema MJ. Colesevelam HCl and ezetimibe combination therapy provides effective lipid-lowering in difficult-to-treat patients with hypercholesterolemia. *Am J Ther* 2005;12(4):306-310.
113. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E, Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002;105(21):2469-2475.
114. Baigent C, Landray MJ, Reith C, SHARP Investigators. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-2192.
115. Califf RM, Lokhnygina Y, Cannon CP, et al. An update on the IMProved reduction of outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. *Am Heart J* 2010;159(5):705-709.
116. Zetia (ezetimibe) package insert. Available at http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zetia/zetia_pi.pdf. Accessed June 25, 2012.
117. Thompson GR, Grundy SM. History and development of plant sterol and stanol esters for cholesterol-lowering purposes. *Am J Cardiol* 2005;96(Suppl):3D-9D.
118. Grundy SM. Stanol esters as a component of maximal dietary therapy in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Report. *Am J Cardiol* 2005;96(Suppl):47D-50D.
119. O'Neill FH, Sanders TA, Thompson GR. Comparison of efficacy of plant stanol ester and sterol ester: short-term and longer-term studies. *Am J Cardiol* 2005;96(1A):29D-36D.
120. Miettinen TA, Gylling H. Effect of statins on noncholesterol sterol levels: implications for use of plant stanols and sterols. *Am J Cardiol* 2005;96(1A):40D-46D.
121. Plat J, van Onselen EN, van Heugten MM, Mensink RP. Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:671-677.
122. Cater NB, Garcia-Garcia AB, Vega GL, Grundy SM. Responsiveness of plasma lipids and lipoproteins to plant stanol esters. *Am J Cardiol* 2005;96(Suppl):23D-28D.
123. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *Br Med J* 2000;320:861-864.
124. Wilund KR, Yu L, Xu F, et al. No association between plasma levels of plant sterols and atherosclerosis in mice and men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:2326-2332.
125. Katan MB, Grundy SM, Jones P, Stresa Workshop Participants. et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003;78:965-978.
126. Alpha Tocopherol, β-Carotene Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1029-1035.

CAPÍTULO 25 Tratamiento de pacientes con colesterol de las lipoproteínas de alta densidad bajo y triglicéridos elevados

Michael H. Davidson

El colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) va perdiendo su valor como factor predictivo del riesgo cardiovascular (CV) a medida que aumentan las prevalencias de obesidad, diabetes y síndrome metabólico en la población. Además, se han conseguido beneficios significativos respecto a las enfermedades CV (ECV) cuando se ha planteado un objetivo de tratamiento del LDL-C a menos de 70 mg/dl, pero se mantiene un riesgo residual alto, en especial si persisten las anomalías de otros parámetros lipídicos como los triglicéridos (TG) y el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C). Los factores de riesgo residual identificables son HDL-C bajo y TG altos, número de partículas de LDL, apolipoproteína (Apo) B, proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas) y fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (Lp-PLA2). Aunque aún no se ha demostrado que una intervención terapéutica añadida al tratamiento con estatinas que modifique estos factores de riesgo residual reduzca los episodios CV, los abundantes datos existentes apuntan a que el aumento de riesgo persiste en los pacientes que presentan estas anomalías a pesar de mantenerse dentro del objetivo de LDL-C y colesterol no HDL (<70 mg/dl y <100 mg/dl, respectivamente), según la actualización de 2004 del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III). El tratamiento con una estatina combinada con niacina, fibratos y ácidos grasos ω-3 de venta con receta aporta mejorías añadidas del colesterol no HDL y HDL. Hay en curso algunos estudios clínicos en los que se pretende evaluar los efectos de la niacina en combinación con una estatina en los resultados CV. Asimismo, los inhibidores de la proteína que transfiere ésteres de colesterol (CETP), que aumenta el HDL-C, se encuentran en fases avanzadas de su desarrollo y permitirían abordar el riesgo residual de los pacientes con HDL bajas.

Justificación del tratamiento combinado

Las opciones de tratamiento del equilibrio lipídico para reducir el riesgo de cardiopatía isquémica (CI) se han centrado en cambios en el estilo de vida y en el descenso del LDL-C, principalmente con estatinas, tal como recomendó el ATP III.[1] No obstante, en otros estudios se demuestra que una proporción importante de pacientes tratados con estatinas no alcanzan todos las concentraciones lipídicas óptimas, en particular las que tienen una dislipemia mixta.[2-4] Puede existir un riesgo residual importante de episodios CV en pacientes con anomalías de TG y HDL-C después de iniciar el tratamiento con estatinas. En concreto, se ha demostrado el beneficio clínico de tener unos TG menores de 150 mg/dl durante el tratamiento con estatinas en una población con síndrome coronario agudo (SCA).[2] En el estudio Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE-IT-TIMI 22) se observó una reducción significativa del 1,6% de la incidencia de muerte, infarto de miocardio (IM) y SCA recurrente por cada descenso de 10 mg/dl (0,113 mol/l) de la concentración de TG después de ajustar el LDL-C.[2] En estudios con estatinas se demuestra que el riesgo de episodios de CI futuros aumenta entre el 40 y el 70% en los pacientes con TG elevados o HDL-C bajo (figs. 25-1 y 25-2).[3,4] Las estatinas y otros fármacos existentes actualmente utilizados para los trastornos lipídicos en monoterapia no siempre consiguen las concentraciones óptimas de todos los parámetros lipídicos; por lo tanto, la combinación de estatinas y otros fármacos que modifican las concentraciones de TG y HDL-C pueden cubrir esta necesidad aún no satisfecha en pacientes con dislipemia mixta.

Cuando no se alcanzan los objetivos de las lipoproteínas no de alta densidad

Muchos pacientes con CI tienen necesidades terapéuticas que van más allá de la mera reducción del LDL-C que se consigue con las estatinas. Al identificar en sus directrices que el colesterol no HDL es un objetivo secundario del tratamiento de los pacientes con TG elevados, el ATP III está reconociendo que cada vez es más frecuente demostrar la asociación independiente entre hipertrigliceridemia y CI,[1] una asociación probablemente relacionada con la aterogenia de algunas clases de lipoproteínas ricas en TG, en particular las partículas de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y de densidad intermedia. La elevación de estas lipoproteínas «remanentes» contribuye a la ateroesclerosis en ratones.[5] Según algunos indicios, las dislipemias genéticas caracterizadas por concentraciones aumentadas de lipoproteínas remanentes se asocian al desarrollo de CI prematura y las concentraciones de las lipoproteínas remanentes predicen significativamente la progresión de la ateroesclerosis.[6] Además, tanto en estudios observacionales como durante el tratamiento en estudios clínicos se ha demostrado que la asociación entre las concentraciones de ApoB, que reflejan el número total de partículas aterógenas circulantes (LDL más VLDL), y el riesgo de CI es más significativa que la obtenida con la concentración del LDL-C.[7]

Riesgo residual y tratamiento con estatinas

Tras reconocer que se puede reducir aún más el riesgo de episodios CV si se aplican métodos más intensivos de reducción del LDL-C en algunos casos que tienen un riesgo muy alto de episodios de CI, el ATP III recomendó un objetivo terapéutico optativo con un LDL-C menor de 70 mg/dl y un colesterol no HDL menor de 100 mg/dl.[6] El descenso del colesterol mediante estatinas se ha establecido como un método eficaz para reducir la mortalidad y el IM en los pacientes con CI, aunque un número importante de personas que reciben estatinas mantiene un riesgo residual alto. La reducción del riesgo residual de CI utilizando

tratamientos optimizados sin incrementar los acontecimientos adversos plantea un reto clínico importante. El tratamiento combinado parece ser más apropiado en pacientes con tasas altas de episodios cuando reciben el tratamiento óptimo con estatinas. Además de la modificación del estilo de vida, la utilización del tratamiento combinado en la CI es una estrategia que pasa por ser el mejor tratamiento para prevenir o retrasar la morbilidad y la mortalidad asociadas a esta entidad y sus factores de riesgo. En las recomendaciones actuales para la prevención y el tratamiento de la CI se aconseja utilizar el tratamiento farmacológico combinado en pacientes de riesgo alto, incluidos los casos con hiperlipemia combinada y dislipemia diabética.[8]

Ante el riesgo residual de episodios de CI observado en los estudios de estatinas en algunos subgrupos, el tratamiento combinado parece ser más apropiado en pacientes que mantienen una tasa alta de episodios a pesar de que reciben el tratamiento óptimo con estatinas. En las directrices actualizadas del ATP III se recomienda un objetivo optativo del LDL-C de menos de 70 mg/dl en pacientes con riesgo muy alto, incluidos los que tienen ECV establecida junto a varios factores de riesgo mayores, factores de riesgo muy intensos o mal controlados, varios componentes del síndrome metabólico o SCA.[6] En una encuesta nacional sobre el cumplimiento con las directrices del ATP III, el 75% de los pacientes con CI cumplían la definición de «riesgo muy alto», aunque solo el 18% tenía un LDL-C menor de 70 mg/dl y solo el 4% tenía un LDL-C menor de 70 mg/dl y un colesterol no HDL menor de 100 mg/dl cuando los TG eran mayores de 200 mg/dl.[9] Estos datos apoyan la utilización de un tratamiento más intensivo con estatinas y del tratamiento combinado para reducir los riesgos residuales que aquellas no eliminan.

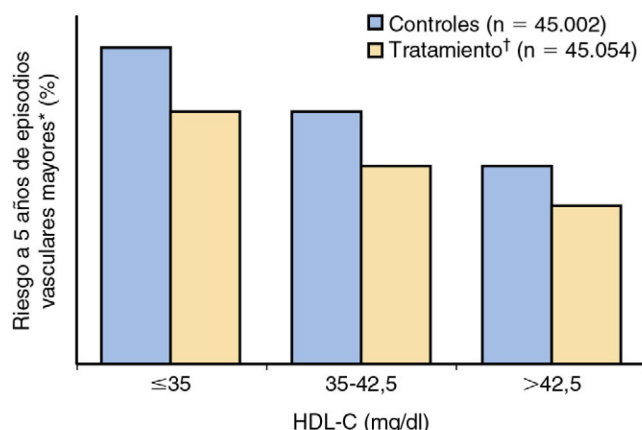


FIGURA 25-1 Las concentraciones bajas de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad *(HDL-C)* siguen siendo un factor de riesgo en pacientes que reciben estatinas. *Resultado combinado de IM no mortal, muerte CI, accidente cerebrovascular no mortal o mortal o revascularización coronaria. †Tasa de episodios por cada reducción de 1 mmol/l (39 mg/dl) del LDL-C. *CI,* cardiopatía isquémica; *CTT,* Cholesterol Treatment Trialists; *ECV,* enfermedades cardiovasculares; *IM,* infarto de miocardio; *LDL-C,* colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

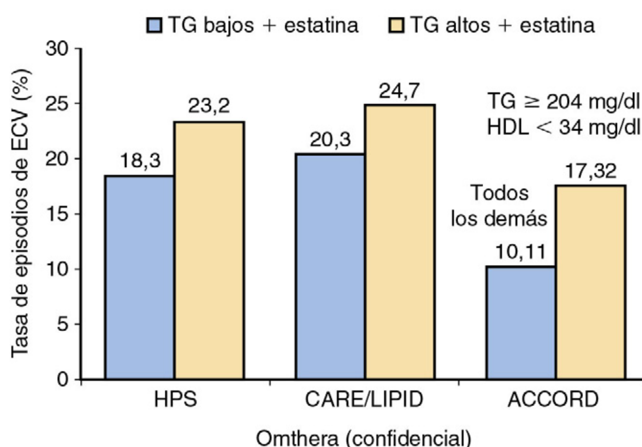


FIGURA 25-2 La monoterapia con estatinas no elimina el riesgo de enfermedades cardiovasculares asociado a triglicéridos altos. *ACCORD,* Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; *CARE/LIPID,* Cholesterol and Recurrent Events trial/Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; *ECV,* enfermedades cardiovasculares; *HDL,* lipoproteínas de alta densidad; *HPS,* Heart Protection Study; *TG,* triglicéridos.

Dislipemia combinada

Reducción del colesterol de las lipoproteínas no de alta densidad

En el ATP III se identificó el colesterol no HDL como un objetivo terapéutico secundario en personas con TG elevados, de 200 mg/dl o más.[1] Los objetivos del colesterol no HDL se establecen 30 mg/dl por encima del objetivo del LDL-C para cada categoría de riesgo del paciente (tabla 25-1), una cifra basada en la fórmula de Friedewald[10] en la que el colesterol en las VLDL (VLDL-C) se calcula como la quinta parte de la concentración de TG. Como los TG menores de 150 mg/dl se consideran normales, un VLDL-C menor de 30 mg/dl se encuentra dentro del intervalo normal. La fracción del colesterol no HDL atribuida al LDL-C disminuye a medida que aumentan las concentraciones de TG.

El colesterol no HDL se correlaciona con la concentración de ApoB y, por lo tanto, es un buen indicador sustituto del número total de partículas aterógenas circulantes.[11] De acuerdo con esta relación, en los estudios poblacionales se ha demostrado que el colesterol no HDL sería un factor predictivo del riesgo de ECV y mortalidad algo más potente que el LDL-C.[12]

TABLA 25-1 Efectos aditivos de los fibratos, la niacina y los ácidos grasos ω-3 en varios biomarcadores y subfracciones de lipoproteínas asociados al riesgo cardiovascular

	ÁCIDOS GRASOS ω-3	FENOFIBRATO/ ÁCIDO FENOFÍBRICO	NIACINA
LDL-C	↑	–	↓
No HDL	↓	↓	↓
Triglicéridos	↓↓	↓↓	↓
ApoB	↓	↓	↓↓
ApoA-I	–	↑	↑↑
p-LDL	↓	–	↓
Tamaño de las LDL	↑	↑	↑
p-VLDL	↓	↓	↓
Tamaño de las VLDL	↓	↑↓	NA
p-HDL	–	↑	↑
Tamaño de las HDL	–		↑
Lp-PLA2	↓	NA	↑A
PCRas	–	↓	NA
Homocisteína	–	↑↑	↑
RLP-C	↓	↓	↓
ApoCIII	↓	↓	↓

ApoA-I, apolipoproteína AI; *ApoB,* apolipoproteína B; *ApoCIII,* apolipoproteína CIII; *HDL,* lipoproteínas de alta densidad; *LDL-C,* colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; *Lp-PLA2,* fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas; *NA,* no aplicable; *p-HDL,* número de partículas de las lipoproteínas de alta densidad; *p-LDL,* número de partículas de las lipoproteínas de baja densidad; *p-VLDL,* número de partículas de las lipoproteínas de muy baja densidad; *PCRas,* proteína C reactiva de alta sensibilidad; *RPL-C,* colesterol de las lipoproteínas remanentes; *VLDL,* lipoproteínas de muy baja densidad.

Tratamiento para modificar las lipoproteínas de alta densidad

No se tienen muchos datos sobre el éxito de la reducción del LDL-C y la mejoría de los resultados CV. Las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca han disminuido en un 29,5% a nivel nacional en la última década, principalmente porque el menor número de IM disminuyó la incidencia de casos de insuficiencia cardíaca. Aunque los motivos de este descenso son muchos, se cree que una mejor modificación de los factores de riesgo, en especial del control del LDL-C con estatinas, sería uno de los principales factores contribuyentes.

A pesar del tratamiento óptimo para el LDL-C, los pacientes con HDL-C bajo mantienen el riesgo aumentado de episodios CV. El HDL-C bajo es un factor de riesgo potencial, equivalente al LDL-C elevado, para CI prematura, mientras que el HDL-C alto protege de la mortalidad CV. Por lo tanto, es lógico suponer que los abordajes terapéuticos que aumentan el HDL-C deben reducir los episodios.

No obstante, hasta la fecha no se ha obtenido un beneficio clínico con iniciativas que incrementan el HDL-C con medios farmacológicos. Los estrógenos, el torcetrapib y, más recientemente, la niacina elevaron el HDL-C en estudios, pero no solo no aportan un beneficio clínico sino que también pueden causar daños. Aunque los efectos no deseados pueden haber sido responsables, quedan muchas dudas sobre por qué el aumento del HDL-C no ha obtenido los beneficios esperados.

La *hipótesis del HDL,* aún por demostrar, apunta a que los beneficios de la modificación del HDL están mediados por varios mecanismos ateroprotectores. Lo más importante es saber que el HDL extrae el exceso de colesterol de los tejidos periféricos y lo libera en el hígado para ser eliminado por vía biliar hacia el intestino, un proceso que se conoce como *transporte inverso de colesterol* (TIC). Como el hombre no puede metabolizar por sí solo el colesterol libre, este proceso de TIC representa un mecanismo importante para regular las reservas de colesterol y mantener su homeostasis.

La función clave del HDL en la mediación del proceso de TIC se considera el mecanismo principal por el cual el HDL afecta a la aterosclerosis. La función del HDL puede ser más importante que la concentración absoluta del HDL-C, y los datos más recientes indican que el HDL tiene propiedades tanto proinflamatorias como antiinflamatorias. No obstante, esta hipótesis aún no ha sido confirmada en estudios de gran tamaño. Probablemente, esta idea de que el aumento del HDL-C obtendrá beneficios CV sea demasiado simplista. En el horizonte hay nuevos fármacos moduladores de la CETP que no comparten los efectos secundarios no deseados del torcetrapib. En los estudios dal-VESSEL y dal-PLAQUE de dalcetrapib se ha demostrado recientemente la seguridad vascular de este fármaco,[13] mientras que en el estudio Determining the Efficacy and Tolerability of CETP Inhibition With Anacetrapib (DEFINE) se descartó que el anacetrapib provocase los efectos secundarios CV asociados al torcetrapib.[14] Actualmente, están en curso estudios de resultados grandes en los que se evalúan los beneficios clínicos de estos fármacos en poblaciones con riesgo CV alto. A pesar de las decepciones y la confusión, se sigue investigando para saber si es útil modificar las HDL y se espera que este objetivo del tratamiento tan prometedor consiga los resultados que mejorarían esta necesidad médica aún no satisfecha tan importante.

Combinación de estatina-fibrato

Los fibratos son una clase importante de fármacos utilizados para el tratamiento de la dislipemia. En general, son bien tolerados pero se asocian a varios problemas de seguridad en casos muy poco frecuentes. Al activar el receptor α activado por el proliferador de peroxisomas (PPARα), los fibratos consiguen regular varios genes importantes para el metabolismo lipídico. Entre sus efectos se incluyen el aumento de la expresión de la lipoproteína lipasa y la reducción de la producción de ApoC-III, un inhibidor de la actividad lipoproteína lipasa, aumentando en ambos casos la lipólisis y la eliminación de las partículas ricas en TG. Además, el aumento de la producción de apolipoproteína AI (ApoA-I) y ApoA-II contribuye al aumento del HDL-C. Los fibratos pueden aumentar de forma reversible la creatinina y la homocisteína, pero no se asocian al aumento del riesgo de insuficiencia renal en estudios clínicos. En pacientes con dislipemia combinada puede usarse el tratamiento combinado con fibrato-estatina para favorecer la reducción de LDL y TG y el incremento simultáneo del HDL-C.

Los fibratos se asocian a un ligero aumento del riesgo (<1%) de miopatía, colelitiasis y trombosis venosa pero se asocian al aumento de mortalidad no CV en los estudios clínicos con pacientes que no tenían TG elevados o HDL bajo. En general, debe evitarse la administración de gemfibrocilo en combinación con estatinas. La opción preferida es fenofibrato, que no se asocia a la inhibición del metabolismo de las estatinas.[3] Se aconseja medir la creatinina sérica antes de usar un fibrato y ajustar la dosis si es necesario en caso de insuficiencia renal. No es necesario vigilar la creatinina sistemáticamente, pero se valorará la retirada o la reducción de la dosis del fibrato si se detecta un incremento clínicamente importante y se han excluido otras posibles causas.[15] Se ha aprobado el uso clínico del metabolito activo del fenofibrato, ácido fenofíbrico, en combinación con una estatina.

Se asignaron aleatorizadamente 2.715 pacientes para recibir tratamiento durante 12 semanas con ácido fenofíbrico, 135 mg, en monoterapia, una estatina en dosis baja, moderada o alta (rosuvastatina, simvastatina o atorvastatina) en monoterapia o ácido fenofíbrico más una estatina en dosis baja o moderada. El tratamiento combinado con ácido fenofíbrico más una estatina en dosis baja consiguió una mejoría significativamente mayor del HDL-C, los TG, el colesterol no HDL, el VLDL-C, el colesterol total, la ApoB y la PCRas en comparación con una estatina en dosis baja en monoterapia. La seguridad de la combinación de ácido fenofíbrico, 135 mg, con una estatina fue similar a la observada con cada fármaco en monoterapia y no se notificaron casos de rabdomiólisis. Están en marcha algunos estudios de resultados para evaluar si los efectos beneficiosos de una combinación de fenofibrato y estatinas en las lipoproteínas se traducen en la reducción del riesgo residual de los pacientes que reciben estatinas en monoterapia con TG altos y HDL-C bajo.[16]

El estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) es el estudio más reciente en el que se ha comparado la combinación de una estatina (simvastatina) y fenofibrato con una estatina sola en la población de diabéticos atendida.[17] Aunque se diseñó principalmente para comparar los efectos de un control de la glucosa más y menos intensivo, también se comparó un control intensivo y estándar de la presión arterial en 4.733 de los pacientes (n = 10.251) y se investigó el efecto de añadir fenofibrato a una estatina en el perfil lipídico y en los resultados CV de los 5.518 pacientes restantes.

En el grupo de lípidos del ACCORD se aleatorizó a 2.765 pacientes para recibir simvastatina más fenofibrato y a 2.753 pacientes para recibir simvastatina más placebo. El efecto en el perfil lipídico fue el predicho, con un ligero descenso de la media de colesterol total, sin cambios en la media del LDL-C, un incremento poco importante del HDL-C (se observan incrementos poco importantes del HDL-C cuando los pacientes tienen concentraciones altas de TG) y un descenso significativo de los TG, desde aproximadamente 160 mg/dl a 120 mg/dl en el grupo de fenofibrato.

En cuanto a los resultados macrovasculares principales (muerte CV, IM no mortal y accidente cerebrovascular no mortal), no se describieron diferencias entre los grupos en la proporción de pacientes con episodios, el tiempo hasta el episodio o los episodios totales entre los dos grupos del estudio. Tampoco se observaron diferencias entre los dos grupos en cuanto a los resultados macrovasculares secundarios principales preespecificados, incluidos los episodios CV mayores, el IM no mortal, los accidentes cerebrovasculares y la muerte por cualquier causa.

Como cabría esperar por los estudios previos con fibratos, se observó un posible beneficio positivo, aunque no estadísticamente significativo, en los pacientes con concentraciones altas de TG y bajas de HDL (que representaban el 20% de la población del estudio), con una reducción del riesgo del 31% en esta población de pacientes ($P = 0{,}064$). Es importante tener en cuenta que, incluso con una estatina, la población de casos con la combinación de TG altos y HDL-C bajo, tuvo una tasa de episodios un 70% mayor que los que no cumplían estos criterios (456 episodios [17,3%] frente a 2.284 episodios [10,1%]), lo que representa un riesgo residual muy alto. El fibrato funcionó bien en esta población según la reducción del riesgo absoluto (485 [12,4%] episodios con la combinación frente a 456 [17,3%] con la estatina sola). Por lo tanto, la adición de un fibrato parece aportar un beneficio importante cuando los TG son altos y el HDL-C es bajo. En cuanto al número de casos que es necesario tratar, habría que tratar a 20 pacientes con diabetes tipo 2 y dislipemia aterógena durante 5 años para prevenir un solo episodio CV, una cifra mejor que la obtenida en otros estudios con fibratos, como el Helsinki Heart Study (HHS), el Bezafibrate Infarction Prevention (BIP), el

Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VAHIT) y el Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD), en los que se demostraba que la reducción del riesgo en esta población era importante.[18]

Combinación de estatina-niacina

La niacina, o el ácido nicotínico, es una vitamina B soluble que posee efectos favorables en todas las subfracciones lipídicas mayores pero su uso se ha limitado debido a su perfil de efectos secundarios. El mecanismo de acción específico de este fármaco no se conoce con detalle, pero parece reducir la secreción de ApoB, lo que reduce tanto las VLDL como las LDL, aumentando la ApoA-I y reduciendo la lipoproteína A [Lp(a)]. Sin embargo, al contrario de lo que se pensaba anteriormente, los datos indican ahora que la niacina también aumenta la secreción de ApoA-I de las HDL regulando positivamente tanto el transportador del casete de unión del trifosfato de adenosina (ABCA1) como la expresión del gen ApoA-I en el hígado,[19] dando lugar a la expresión de partículas de HDL muy grandes que se catabolizan más lentamente debido a su mayor tamaño. La niacina fue uno de los primeros fármacos hipolipemiantes que demostró reducir la CI en el Coronary Drug Project.[20] En estos momentos, es el tratamiento más eficaz disponible para aumentar las HDL. Aunque no se conoce con detalle el mecanismo por el cual la niacina ejerce este efecto, la hipótesis predominante fue que inhibe la captación de las partículas globales de HDL, con lo que se retrasa su catabolismo. Sin embargo, los datos más recientes apuntan a que puede aumentar la producción de ApoA-I.[21] También se ha demostrado que reduce las LDL entre un 10 a un 20%, los TG entre un 20 a un 40% y la Lp(a) entre un 10 a un 30%, y que eleva las HDL entre un 15 a un 30%.

El tratamiento combinado con estatina-niacina se ha utilizado para reducir el riesgo CV residual. A menudo se añade niacina a una estatina en pacientes con hiperlipemia combinada, en especial si las HDL son bajas o la Lp(a) es alta. Aunque se ha demostrado con estatinas una reducción de los episodios de CI aproximada del 30%, el tratamiento combinado con estatinas y niacina logró reducciones del 75%. Esta reducción significativa de episodios de CI hace pensar en que los demás efectos de la niacina, como el descenso de los TG o de la Lp(a) y el aumento de las HDL, también pueden contribuir a sus beneficios.

La adición de niacina a una estatina es una combinación probablemente favorable, ya que la niacina posee los efectos más importantes para elevar el HDL. En varios estudios[19] se ha demostrado la seguridad de esta combinación y su eficacia inhibiendo la progresión de la aterosclerosis. En la mayoría de los estudios se ha utilizado niacina de liberación inmediata o de liberación ampliada. Dados los datos de seguridad disponibles de niacina de liberación ampliada en combinación con una estatina, ha aumentado el interés sobre la utilización de este tratamiento combinado para mejorar la reducción del riesgo en pacientes con dislipemia.

En el estudio HDL Atherosclerosis Treatment Study (HATS) se demostró una reducción significativa del riesgo del 90% para los criterios de valoración CV compuestos (muerte por causas coronarias, IM confirmado o accidente cerebrovascular o revascularización) en el grupo tratado con simvastatina (10 a 20 mg/día) más niacina (2 a 4 g/día) en comparación con el grupo que recibió placebo ($P = 0{,}03$).[22] Además, se describió la regresión del 0,4% de la estenosis coronaria con el tratamiento combinado con simvastatina-niacina frente a la progresión en otros grupos de tratamiento que recibieron antioxidantes solos, simvastatina más niacina más antioxidantes o placebo ($P < 0{,}001$).[23] En los estudios que evalúan el tratamiento combinado con estatina-niacina se ha demostrado sistemáticamente la eficacia en el aumento del HDL-C y la reducción del LDL-C.[24-27] Otros estudios que comparan estatinas en monoterapia con el tratamiento combinado con estatina-niacina indican que las estatinas y la niacina poseen efectos aditivos en el HDL-C. Los estudios angiográficos también apoyan el efecto del tratamiento combinado con estatina-niacina impidiendo la progresión de la CI.[22]

Como se demostró en el estudio Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2, la adición de niacina de liberación ampliada al tratamiento con estatinas aumentó el HDL-C en un 21% y frenó la progresión de ateroesclerosis, medida por la variación del grosor íntima-media carotídea (GIMC), en comparación con el tratamiento con estatinas solas en pacientes con CI conocida y concentraciones bajas de HDL-C.[28] El estudio ARBITER 6-HALTS (HDL and LDL Treatment Strategies)[29] se diseñó para comparar los efectos del descenso del LDL-C con ecetimiba o del aumento del HDL-C con niacina en combinación con una estatina en el GIMC. Los pacientes con CI o con una enfermedad equivalente recibieron tratamiento estable con estatinas, con LDL-C menor de 100 mg/dl y HDL-C menor de 50 mg/dl en los hombres o 55 mg/dl en las mujeres, asignados aleatorizadamente a ecetimiba (10 mg/día) o a niacina de liberación ampliada (dosis objetivo, 2.000 mg/día). El criterio de valoración principal fue la variación de la media del GIMC, analizado de acuerdo con el método de extrapolación de la última observación realizada. El estudio original se terminó prematuramente porque en el análisis intermedio preespecificado se demostró la superioridad de la niacina respecto a la ecetimiba en la variación del GIMC. Tanto la niacina como la ecetimiba produjeron las reducciones esperadas y aproximadamente iguales del colesterol no HDL, pero la niacina elevó el HDL-C en un 18,4%. La niacina (n = 154) dio lugar a la reducción significativa (regresión) del GIMC medio ($-0{,}0102 \pm 0{,}0026$ mm; $P < 0{,}001$) y GIMC máximo ($-0{,}0124 \pm 0{,}0036$ mm; $P = 0{,}001$), mientras que el GIMC medio ($-0{,}0016 \pm 0{,}0024$ mm; $P = 0{,}88$) o máximo ($-0{,}0005 \pm 0{,}0029$ mm; $P = 0{,}88$) no se redujeron con la ecetimiba (n = 161) en comparación con el valor inicial. Se observó una diferencia significativa a favor de la niacina en el GIMC medio ($P = 0{,}016$) y máximo ($P = 0{,}01$). La niacina induce la regresión del GIMC en pacientes de riesgo alto con HDL-C bajo al reducir el colesterol no HDL y elevar el HDL-C, mientras que una estrategia de reducción del LDL-C con ecetimiba en combinación con una estatina detiene la progresión.

El Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL Cholesterol/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH) fue un estudio clínico multicéntrico realizado en aproximadamente 90 centros en EE. UU. y Canadá,[30] con el objetivo de estudiar si añadir niacina de liberación ampliada en dosis altas a una estatina (simvastatina) es mejor que usar la estatina sola para reducir los episodios CV a largo plazo en participantes cuyo LDL-C estaba controlado y que tenían antecedentes de ECV, concentraciones bajas de colesterol en las HDL y concentraciones altas de TG. El National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) de los National Institutes of Health (NIH) interrumpió el estudio clínico AIM-HIGH 18 meses antes de lo previsto, al determinarse que añadir niacina de liberación ampliada en dosis altas al tratamiento con estatinas en personas con enfermedad cardíaca y vascular no redujo el riesgo de episodios CV, incluidos los ataques cardíacos y los accidentes cerebrovasculares.

No está claro por qué los efectos de niacina elevando el HDL-C no redujeron los episodios CV en comparación con el tratamiento intensivo para alcanzar el objetivo del LDL-C. El tratamiento con niacina posee efectos diferentes en el colesterol y en el número de partículas de LDL y HDL y aumenta significativamente el HDL-C, pero sin aumentar el número de partículas de HDL (p-HDL). Además, reduce ligeramente el LDL-C, pero habitualmente también reduce mucho más el número de partículas de LDL (p-LDL). En el estudio AIM-HIGH se evaluó la eficacia de aumentar el HDL-C y corregir las demás anomalías de los lípidos no LDL con niacina en pacientes con CI y tratamiento óptimo del LDL-C, pero el diseño del estudio impidió evaluar el posible beneficio de la reducción de las p-LDL.

Combinación de estatina-ácidos grasos ω-3

Los ácidos grasos ω-3, o aceites de pescado, son ácidos grasos esenciales que parecen inhibir la síntesis de VLDL y TG en el hígado, si bien se desconocen los mecanismos moleculares exactos. Los ácidos grasos ω-3 reducen significativamente las concentraciones de TG y aumentan las del LDL-C en pacientes con concentraciones altas de TG. El suplemento en la dieta de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) ω-3, ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) reduce el riesgo de muerte, episodios coronarios no mortales y accidente cerebrovascular después de un IM.[31] Los AGPI reducen la concentración de TG en un 20 a un 30% en la mayoría de los casos, pero también reducen los TG hasta en un 50% en los pacientes con hipertrigliceridemia intensa (TG > 750 mg/dl [>8,47 mmol/l]).[32,33] En estudios de tratamiento combinado con AGPI ω-3 y pravastatina, 40 mg/día,[34] o simvastatina, 20 mg/día,[35] se demostraron reducciones del LDL-C del 13 al 24% y de los TG del 27 al 30%, respectivamente. De igual modo, el tratamiento combinado con atorvastatina, 10 mg, dio lugar a una reducción significativa de la concentración de las partículas pequeñas y densas de LDL y al aumento del HDL-C en comparación con la monoterapia.[36]

Una formulación de aceite de pescados marinos con ácidos grasos ω-3 de grado farmacéutico muy purificada contiene concentraciones altas de EPA (440 mg) y DHA (260 mg), además de 4 mg (6 UI) de vitamina E en cada cápsula de 1 g. La prescripción de los aceites marinos de ácidos grasos ω-3 está indicada para el tratamiento de la hipertrigliceridemia, y reduce significativamente los TG séricos entre un 19 a un 55% en dosis de cuatro cápsulas al día cuando se administran durante períodos de entre 6 semanas y varios años. En el estudio Combination of Prescription Omega 3 With Simvastatin (COMBOS), la mediana del descenso porcentual del colesterol no HDL fue significativamente mayor con el tratamiento combinado, utilizando simvastatina, 40 mg, y ésteres etilo de los ácidos ω-3 en dosis de 4 g/día, en comparación con placebo más simvastatina (9 frente a 2,2%, respectivamente; $P < 0,001$). Además, el tratamiento combinado redujo significativamente los TG (29,5%) y el VLDL-C (27,5%), elevó significativamente el HDL-C (3,4%) y redujo significativamente el índice colesterol total/HDL-C (9,6%; $P \leq 0,001$ frente a placebo en todos los casos). Sin embargo, el LDL-C aumentó en un 3,5%.[37]

En un análisis *post hoc* de los datos del estudio COMBOS, el factor predictivo de la respuesta del LDL-C a la prescripción de los ésteres etilo del ácido ω-3 (P-OM3) fue el LDL-C basal. La mediana de la respuesta del LDL-C en el grupo de P-OM3 fue de +9,5% (primer tercil, <80,4 mg/dl), −0,9% (segundo tercil) y −6,4% (tercer tercil, ≥99 mg/dl). Las respuestas del colesterol no HDL, el VLDL-C, el HDL-C y los TG no variaron significativamente en el tercil basal del LDL-C, mientras que la reducción del VLDL-C fue mayor que el incremento del LDL-C, cuando este se produjo, con el consiguiente descenso neto de la concentración del colesterol transportado por las partículas aterógenas (colesterol no HDL) en todos los terciles iniciales de LDL-C. En conclusión, estos resultados indican que el incremento del LDL-C que se produjo con la adición de P-OM3 al tratamiento con simvastatina en pacientes con dislipemia mixta se limitaba predominantemente a los casos de concentraciones bajas de LDL-C mientras recibían simvastatina en monoterapia. Además, las p-LDL y la ApoB se reducen con P-OM3 en combinación con una estatina. Estos datos hacen pensar en que el incremento del LDL-C con los ω-3 se debe al incremento del tamaño de las p-LDL más que al número de partículas.[37] En comparación con placebo, los P-OM3 redujeron la media del número de las partículas de VLDL (p-VLDL) y aumentaron su tamaño ($P = 0,006$ en ambos casos) sin alterar el tamaño de las p-HDL.

Las cantidades de EPA y DHA que se pueden obtener del consumo habitual de pescados grasos y aceites marinos no procesados (con un ~30% de ácidos grasos ω-3) no son suficientes para el tratamiento de la hipertrigliceridemia intensa, lo que ha dado lugar al desarrollo de las formas concentradas de ácidos grasos ω-3. El preparado de ésteres etilo de ácidos ω-3 (Lovaza), producido mediante extracción con etanol y destilación de los ácidos grasos ω-3, contiene un 84% de ésteres etilo de EPA más DHA y la Food and Drug Administration (FDA) de los EE. UU. ha aprobado su uso como adyuvante de la dieta para el tratamiento de la hipertrigliceridemia intensa en adultos.[38] Posteriormente, se ha desarrollado otro producto que se somete a un paso adicional de fabricación para hidrolizar y destilar los ésteres etilo en ácidos grasos libres (AGL) ω-3.

En el estudio Epanova Compared to Lovaza in a Pharmacokinetic Single-Dose Evaluation (ECLIPSE) se evaluó la biodisponibilidad relativa de una dosis oral única de 4 g del producto de AGL ω-3 en comparación con los etilésteres ω-3 en 54 voluntarios sanos, y se examinó también el efecto de la dieta baja y alta en grasas en su biodisponibilidad relativa. Se encontraron concentraciones significativamente mayores de EPA y DHA (concentraciones máximas y áreas bajo la curva) con los AGL ω-3 en comparación con los etilésteres ω-3 en condiciones de dietas bajas y altas en grasas.[39] Lo más importante fue que en condiciones de dieta baja en grasas en el grupo de dosis única de AGL ω-3 se consiguió un área bajo la curva (AUC) de EPA más DHA cuatro veces mayor que con los etilésteres ω-3. A diferencia de los TG y las formas etilésteres de los ácidos grasos ω-3, la forma de AGL no necesita la hidrólisis por la lipasa pancreática, de donde deriva, como se demuestra en el estudio ECLIPSE, su mayor biodisponibilidad, en particular cuando se consumía junto a una dieta baja en grasa después de una dosis única.

Algunos tratamientos que reducen los TG plantean algunas dudas sobre su posible efecto elevador del LDL-C.[38,40] Los fibratos y el aceite de pescado aumentan el LDL-C hasta en un 35-45% cuando se administran a pacientes con hipertrigliceridemia intensa, debido, en parte, a la mayor tasa de conversión de las VLDL a LDL,[41-44] y aumentan las p-LDL y la concentración del LDL-C. La reducción del sustrato de la CETP también es importante, ya que esta enzima cataliza el intercambio de TG desde las VLDL por los ésteres de colesterol procedente de las partículas de LDL y HDL.[45] De esta manera, la reducción de la concentración de TG tiende a dar lugar a partículas de LDL y HDL más grandes y más ricas en colesterol.[46] Una forma altamente purificada de EPA (etileicosapentato o AMR101) contiene al menos un 96% de etilésteres de EPA y nada de DHA. En el estudio Multi-Center, Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, 12-Week Study with an Open-Label Extension (MARINE)[11,47] se exploraron dosis de 2 y 4 g/día de AMR101 entre 229 pacientes con TG muy altos (≥500 y ≤2.000 mg/dl, con o sin tratamiento previo con estatinas) que consumían una dieta estable. Se lograron reducciones de TG del 19,7% ($P < 0,005$) y del 33,1% ($P < 0,0001$), respectivamente, pero el AMR101 no aumentó significativamente las concentraciones de LDL-C corregidas según el placebo (+5,2 y −2,3%, respectivamente).

Cuando se estudiaron las respuestas de TG y LDL-C a AMR101 frente a los resultados obtenidos en estudios de etilésteres ω-3 de EPA más DHA, que aumentan el LDL-C entre un 0,7 a un 46%, el incremento del LDL-C con 2 g/día de AMR101 concuerda con su variación esperada más un descenso del 20% de los TG, pero la respuesta del LDL-C a 4 g/día de AMR101 (una reducción del 2,3%) es menor que la predicha y debe revisarse con mayor detalle. La mediana de la concentración basal del LDL-C, que parece estar asociada inversamente a la variación del LDL-C durante el tratamiento,[40] fue de 86 mg/dl en el estudio MARINE. En una revisión sistemática de los efectos individuales de EPA y DHA en el LDL-C sérico y en las concentraciones de otros lípidos en las lipoproteínas[48] se describió que, mientras que tanto el EPA como el DHA reducían los TG, el segundo se asociaba al incremento del LDL-C directa y significativamente relacionado con la concentración inicial de los TG. En cuatro de los seis estudios no se observaron esas elevaciones después del tratamiento con EPA. Además, parece que es el DHA y no el EPA el que aumenta el tamaño de las partículas de HDL y LDL.[49-52]

Estos resultados son compatibles con comparaciones previas directas entre EPA y DHA puros, en las que se demostró que el suplemento de EPA consiguió un descenso de TG y una elevación del HDL-C menores que con DHA, y el DHA aumentó el LDL-C más que el EPA, si bien este incremento del LDL-C se asoció a un incremento mayor de las p-LDL, aunque en un conjunto de datos más limitado. Es necesario continuar la investigación de los efectos del EPA frente a los del DHA en las p-LDL y su significado clínico.

Inhibición de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol

Un abordaje más moderno para evaluar el HDL-C consiste en inhibir la CETP, una proteína de gran tamaño que tiene una función importante en el metabolismo del colesterol. Es responsable de la transferencia de los ésteres de colesterol desde las HDL a las VLDL y LDL (fig. 25-3) y posee un túnel hidrófobo que atraviesa la molécula y en el que pueden

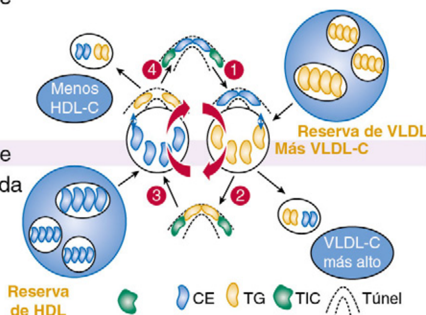


FIGURA 25-3 Mecanismo de acción de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol *(CETP)*: modelo de lanzadera. *HDL-C*, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; *TG*, triglicéridos; *TIC*, transporte inverso de colesterol; *VLDL*, lipoproteínas de muy baja densidad.



acomodarse los lípidos neutros. La CETP es una estructura de tipo lanzadera que favorece la transferencia por gradiente de masa de los TG en igual cuantía que la de los ésteres de colesterol entre las HDL y las lipoproteínas que contienen ApoB. La CETP parece equilibrar las concentraciones de TG y ésteres de colesterol al desplazar los TG desde los lugares en los que son muy abundantes (VLDL) a otros donde son bajos (HDL y LDL) en intercambio por un gradiente de masa igual de ésteres de colesterol. Los animales que carecen de CETP tienen unas HDL muy altas y unas LDL muy bajas, es decir, se trata de una enzima importante para modular el tamaño de las HDL al redistribuir los ésteres de colesterol desde las partículas ricas en TG hacia las HDL. Las HDL enriquecidas con TG son ahora objeto de la acción de la lipasa hepática, para dar lugar a otras HDL más pequeñas y densas que se catabolizan más rápidamente. Por lo tanto, si se inhibe la CETP manteniendo las p-HDL se reducirá el catabolismo de las HDL. La CETP también participa en el transporte de TG en intercambio por los ésteres de colesterol desde las partículas ricas en TG hasta las LDL, por tanto, las LDL se enriquecen con TG y son hidrolizadas a su vez por las lipasas para formar LDL pequeñas y densas. Muchos aspectos de la CETP afectan a la aterogenia de las partículas lipoproteicas: se une a las VLDL, capta los TG para su intercambio por ésteres de colesterol, transportando los TG hacia las HDL, y vuelve una y otra vez entre esas dos partículas. Para transportar estos componentes de una lipoproteína a otra, la CETP se une a las HDL (v. fig. 25-3).[53]

En estudios con ratones y conejos se demostró la potencia de la inhibición de la CETP en la modulación del HDL-C. Los conejos tratados con el inhibidor de la CETP torcetrapib mostraron incrementos de las HDL desde aproximadamente 57 a 207 mg/dl. Se analizaron el efecto de torcetrapib en la cinética de la unión de la CETP a las HDL y los efectos inhibidores atribuidos a la formación de un complejo no productivo entre CETP y HDL. Por otra parte, en estudios en personas se estableció que la inhibición de la CETP fue eficaz aumentando el HDL-C y disminuyendo el LDL-C en una cuantía mayor que la observada con atorvastatina sola. El tratamiento simultáneo con atorvastatina y torcetrapib redujo las concentraciones de ApoB-100 potenciando la eliminación de la ApoB-100 de las VLDL y reduciendo la producción de lipoproteínas de densidad intermedia y ApoB-100 de las LDL.[54]

A pesar de los efectos tan importantes observados en la inhibición de la CETP con torcetrapib aumentando las concentraciones de HDL-C, los resultados de los estudios clínicos causaron escepticismo sobre su uso terapéutico. En el estudio Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation (ILLUSTRATE) se evaluó el efecto de torcetrapib, 60 mg, más atorvastatina en comparación con atorvastatina en monoterapia en la progresión de la ateroesclerosis en 1.188 pacientes con CI. La dosis de atorvastatina, inicialmente de 10 mg, se ajustó a intervalos de 2 semanas hasta 20, 40 u 80 mg, hasta alcanzar las concentraciones objetivo del LDL-C. Después de 24 meses se observó un incremento relativo aproximado del 61% en el HDL-C junto a un descenso relativo del 20% en el LDL-C.[54]

En otro estudio, la progresión de la enfermedad en 910 pacientes, medida mediante ecografías intravasculares repetidas de la variación porcentual del volumen del ateroma, no fue significativa en los grupos de tratamiento (0,19% en el grupo que recibió solo atorvastatina y 0,12% en el grupo de torcetrapib-atorvastatina; $P = 0{,}72$). Además, no se apreció una diferencia estadística en la variación en 10 mm del subsegmento más enfermo (reducción de 3,3 mm^3 en el grupo que recibió solo atorvastatina y 4,2 mm^3 en el grupo de torcetrapib-atorvastatina; $P = 0{,}12$).[55] Además, la administración de torcetrapib se asoció al incremento de la presión sistólica de 4,6 mmHg y de la mortalidad por cualquier causa, por lo que se suspendió el estudio.

El Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE) fue un estudio de fase 3 en el que participaron aproximadamente 15.000 pacientes con riesgo alto de CI, aleatorizados para recibir torcetrapib (60 mg) más atorvastatina frente a atorvastatina sola (10 a 80 mg). El estudio se interrumpió debido al incremento significativo de la mortalidad por cualquier causa en el grupo de torcetrapib-atorvastatina frente a atorvastatina sola (82 muertes frente a 51, respectivamente).[54]

Aunque torcetrapib aumentó la tasa de mortalidad en el estudio ILLUMINATE, se mantiene un optimismo cauto sobre si la inhibición de la CETP podría ser una opción viable para aumentar el HDL-C y disminuir el LDL-C y, en consecuencia, reducir el riesgo CV. En el estudio ILLUSTRATE[56] se demostró que cuanto mayor fuera el incremento del HDL-C durante el tratamiento, mayor sería la reducción porcentual del volumen del ateroma, un resultado que hace pensar en un beneficio positivo de torcetrapib en la ateroesclerosis que fue anulado por sus acontecimientos adversos en la presión arterial y los efectos vasculares secundarios. Este resultado no fue confirmado por los estudios Rating Atherosclerotic Disease Change by Imaging with a New Cholesteryl-Ester-Transfer Protein Inhibitor (RADIANCE) 1 y 2. Asimismo, ahora se conocen mejor los efectos no deseados del torcetrapib, que no son compartidos por al menos otros dos inhibidores de la CETP, el dalcetrapib y el anacetrapib. En los primeros estudios con personas se demostró que el torcetrapib aumenta la presión arterial en 2 o 3 mmHg y, en estudios posteriores, como el estudio ILLUMINATE, el incremento de la presión arterial en pacientes de riesgo alto fue de aproximadamente 4 o 5 mmHg.[54] En una investigación se descubrió que el torcetrapib, pero no el dalcetrapib, estimulaba la producción de aldosterona en una línea de células suprarrenales humanas y la función de la 11-β-hidroxilasa, una enzima que participa en la producción de esteroides.[53] El efecto esteroidógeno de torcetrapib en humanos puede explicar el aumento de la incidencia de sepsis y cáncer en el estudio ILLUMINATE. El torcetrapib y la angiotensina II comparten varias propiedades comunes centradas en la expresión del gen *CYP11B2,* que simula el torcetrapib y que podría explicar el efecto de la aldosterona y de la esteroidogenia que causó los efectos secundarios no deseados.

El dalcetrapib también tiene un mecanismo de acción distinto del torcetrapib en lo que respecta a la inhibición de la CETP. El dalcetrapib se une a la CETP e induce un cambio de conformación de su molécula que anula su capacidad para unirse a continuación a las HDL en el plasma.[53] Por el contrario, el torcetrapib se une a la CETP y provoca la formación de un complejo triple entre el torcetrapib y las HDL. Además, el dalcetrapib no aumenta la presión arterial en personas.

El anacetrapib tampoco comparte el incremento de la producción de aldosterona en la línea celular suprarrenal que provoca el torcetrapib. El anacetrapib es un inhibidor de la CETP más potente que el dalcetrapib, e incrementa el HDL-C entre un 50 a un 75% y reduce el LDL-C en aproximadamente el 30% en dosis de 100 mg/día. En el estudio DEFINE se demostró la seguridad CV del anacetrapib, 100 mg/día, en 1.800 pacientes con riesgo CV alto a lo largo de los 18 meses de tratamiento. En este estudio, el anacetrapib aumentó el HDL-C en un 108% y disminuyó el LDL-C en un 39%, sin diferencias en los episodios coronarios mayores en el grupo de anacetrapib en comparación con placebo. Incluso llegó a proponerse un beneficio por la reducción significativa de las revascularizaciones.[14]

En este momento están en marcha varios estudios clínicos para evaluar los efectos del dalcetrapib en el resultado CV. El Dal-OUTCOMES es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo diseñado para verificar la hipótesis de que la inhibición de la CETP con dalcetrapib reduce la morbilidad y la mortalidad CV en pacientes con SCA. En el estudio se aleatorizarán aproximadamente 15.600 pacientes para recibir dosis diarias de dalcetrapib de 600 mg o un placebo equiparable, comenzando entre 4 y 12 semanas después de un episodio índice de SCA. No se han establecido límites preespecificados de HDL-C para la entrada en el estudio. El criterio principal de valoración de la eficacia es el tiempo hasta la primera aparición de CI, muerte, IM no mortal agudo, angina inestable que requiera el ingreso hospitalario, parada cardíaca reanimada o accidente cerebrovascular aterotrombótico. El estudio continuará hasta que se hayan producido 1.600 episodios del criterio de valoración principal, todos los pacientes evaluables se hayan seguido durante al menos 2 años y el 80% de los pacientes evaluables se haya seguido durante al menos 2,5 años.[57]

En resumen, la CETP tiene una función importante en el TIC y en el mantenimiento de la homeostasis del colesterol. Su inhibición puede reducir el riesgo de ateroesclerosis en pacientes con dislipemia al aumentar significativamente el HDL-C. Los modelos en animales apoyan los efectos antiateroescleróticos de esta inhibición. En vista de los datos más recientes,[4] es evidente la importancia de abordar el HDL-C además del LDL-C para controlar el riesgo CV, ya que los datos obtenidos en estudios clínicos demuestran que un HDL-C bajo se asocia al aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad relacionado con la enfermedad arterial coronaria (EAC). Se pueden usar varias estrategias para incrementar las concentraciones del HDL-C, incluidos el tratamiento

farmacológico centrado en la utilización de estatinas, el tratamiento combinado con estatinas y los fármacos en investigación que se dirigen al metabolismo del HDL-C, al TIC y a la inhibición de la CETP. No obstante, aún no se ha demostrado que los episodios clínicos CV disminuyan como consecuencia de esas estrategias. Ante los datos que demuestran los efectos secundarios no deseados del torcetrapib en la producción de aldosterona y esteroides, hay otros dos inhibidores de la CETP que no poseen los efectos no deseados y que se encuentran en la fase 3 de su estudio clínico. Respecto al dalcetrapib, se están evaluando sus beneficios en la morbilidad y mortalidad en una población con SCA, mientras que el anacetrapib se evaluará en un estudio de resultados de 30.000 pacientes de riesgo alto (REVEAL HPS-3 TIMI-55, ClinicalTrials.gov NCT01252953). El abordaje del HDL-C puede convertirse en un componente integral del tratamiento de los EAC y la investigación de los tratamientos experimentales destinados a aumentar su concentración puede dar lugar a la aparición de nuevas opciones para reducir el riesgo de EAC.

Conclusión

La prevalencia de diabetes y síndrome metabólico está aumentando con rapidez en todo el mundo. En consecuencia, el LDL-C está perdiendo su valor como factor predictivo aislado del riesgo CV, en especial en pacientes con TG altos y HDL-C bajo. El colesterol no HDL es el parámetro lipídico que incorpora tanto el LDL-C como los TG en un solo objetivo que refleja de una forma más oportuna el riesgo en una población de pacientes con dislipemia mixta.

Aunque aún no se ha demostrado la eficacia de otra intervención terapéutica añadida al tratamiento con estatinas para modificar esos factores de riesgo residual, existen muchos datos que indican que el aumento del riesgo no se elimina en los pacientes con diabetes y síndrome metabólico a pesar de que mantengan el LDL-C y el colesterol no HDL dentro del objetivo (<70 y <100 mg/dl, respectivamente) según la actualización de 2004 del NCEP ATP III.[10] El tratamiento combinado con estatinas y niacina, fibratos o P-OM3 mejora aún más tanto el colesterol no HDL como el HDL-C. Además, también se encuentran en fases avanzadas de desarrollo los inhibidores de la CETP, que aumentan el HDL-C y podrían abordar, por tanto, el riesgo residual de los pacientes con HDL-C bajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
2. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, PROVE IT-TIMI 22 Investigators. et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT–TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:724-730.
3. Davidson MH. Reducing residual risk for patients on statin therapy: the potential role of combination therapy. *Am J Cardiol* 2005;96(Suppl):3K-13K.
4. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-1681.
5. Breslow JL. Mouse models of atherosclerosis. *Science* 1996;272:685-688.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
7. Sniderman AD, Furberg CK, Keech A, et al. Apolipoproteins versus lipids as indicators of coronary risk and as targets for statin therapy. *Lancet* 2003;361:777-780.
8. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation. et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008;31:811-822.
9. Davidson MH, Maki KC, Pearson TA, et al. Results of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Evaluation Project Utilizing Novel E-Technology (NEPTUNE) II survey: implications for treatment under the recent NCEP Writing Group recommendations. *Am J Cardiol* 2005;96:556-563.
10. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
11. Ballantyne CM, Andrews TC, Hsia JA, Kramer JH, Shear C, ACCESS Study Group. Correlation of non–high-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B: effect of 5-hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on non–high-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2001;88:265-269.
12. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non–high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:316-322.
13. Fayad ZA, Mani V, Woodward M, for the dal-PLAQUE Investigators. et al. Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised clinical trial. *Lancet* 2011;378(9802):1547-1559.
14. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, DEFINE Investigators. et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2010;363:2406-2415.
15. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99(6A):3C-18C.
16. Jones PH, Cusi K, Davidson MH, et al. Efficacy and safety of fenofibric acid co-administered with low- or moderate-dose statin in patients with mixed dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus: results of a pooled subgroup analysis from three randomized, controlled, double-blind trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10:e73-e84.
17. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, ACCORD Study Group. et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
18. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:692-694.
19. Lamon-Fava S, Diffenderfer MR, Barrett PH, et al. Extended-release niacin alters the metabolism of plasma apolipoprotein (Apo) A-I and ApoB-containing lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1672-1678.
20. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245-1255.
21. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323(19):1289-1298.
22. Brown B, Brockenbrough A, Zhao X-Q, et al. Very intensive lipid therapy with lovastatin, niacin, and colestipol for prevention of death and myocardial infarction: a 10-year Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS) follow-up. *Circulation* 1998;98:I-635, Abstract 3341.
23. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583-1592.
24. Yim BT, Chong PH. Niacin-ER and lovastatin treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. *Ann Pharmacother* 2003;37:106-115.
25. Kashyap ML, McGovern ME, Berra K, et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily niacin/lovastatin formulation for patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2002;89:672-678.
26. Hunninghake DB, McGovern ME, Koren M, et al. A dose-ranging study of a new, once-daily, dual-component drug product containing niacin extended-release and lovastatin. *Clin Cardiol* 2003;26:112-118.
27. Bays HE, Dujovne CA, McGovern ME, et al. Comparison of once daily, niacin extended-release/lovastatin with standard doses of atorvastatin and simvastatin (the ADvicor Versus Other Cholesterol-Modulating Agents Trial Evaluation [ADVOCATE]). *Am J Cardiol* 2003;91:667-672.
28. Taylor AJ, Villines TC, Devine PJ, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009;361:2113-2122.
29. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, et al. The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6–HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2721-2726.
30. ClinicalTrials.gov. Niacin plus statin to prevent vascular events (AIM HIGH). Accessed 2010 August at www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00120289?term=AIM-HIGH&rank=3.
31. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-455.
32. O'Keefe JH, Harria WS. From Inuit to implementation: omega-3 fatty acids come of age. *Mayo Clinic Proc* 2000;75:607-614.
33. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, et al. Safety and efficacy of omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997;4:385-391.
34. Contacos C, Barter PJ, Sullivan DR. Effect of pravastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in patients with combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1755-1762.
35. Nordøy A, Bønaa KH, Nilsen H, et al. Effects of simvastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in patients with combined hyperlipidaemia. *J Intern Med* 1998;243:163-170.
36. Nordøy A, Hansen JB, Brox J, Svensson B. Effects of atorvastatin and omega-3 fatty acids on LDL subfractions and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:7-16.
37. Maki KC, Dicklin MR, Davidson MH, Doyle RT, Ballantyne CM, Combination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Baseline lipoprotein lipids and low-density lipoprotein cholesterol response to prescription omega-3 acid ethyl ester added to Simvastatin therapy. *Am J Cardiol* 2010;105(10):1409-1412.
38. Lovaza (omega-3-acid ethyl esters) package insert. Available at http://us.gsk.com/products/assets/us_lovaza.pdf. Accessed June 25, 2012.
39. Kling DF, Johnson J, Rooney M, Davidson M. Omega-3 free fatty acids demonstrate more than 4-fold greater bioavailability for EPA and DHA compared with omega-3-acid ethyl esters in conjunction with a low-fat diet: the ECLIPSE study. *J Clin Lipidol* 2011;105:231.
40. Maki KC, Dicklin MR, Davidson MH, et al. Baseline lipoprotein lipids and low-density lipoprotein cholesterol response to prescription omega-3 acid ethyl ester added to simvastatin therapy. *Am J Cardiol* 2010;105:1409-1412.
41. Maki KC. Fibrates for the treatment of the metabolic syndrome. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:45-51.
42. Maki KC, Dicklin MR, Lawless AL, Reeves MS. Omega-3 fatty acids for the treatment of elevated triglycerides. *Clin Lipidol* 2009;4:425-437.
43. Chan DC, Watts GF, Barrett PHR, et al. Regulatory effects of HMG CoA reductase inhibitors and fish oils on Apo B-100 kinetics in insulin resistant obese male subjects with dyslipidemia. *Diabetes* 2002;51:2377-2386.
44. Chan DC, Watts GF, Mori TA, et al. Randomized controlled trial of the effect of n-3 fatty acid supplementation on the metabolism of apolipoprotein B-100 and chylomicron remnants in men with visceral obesity. *Am J Clin Nutr* 2003;77:300-307.
45. Packard CJ. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense, low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans* 2003;31:1066-1069.
46. Davidson MH, Maki KC, Bays H, et al. Effects of prescription omega-3-acid ethyl esters on lipoprotein particle concentrations, apolipoproteins AI and CIII, and lipoprotein-associated phospholipase A2 mass in statin-treated subjects with hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol* 2009;3:332-340.
47. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, et al. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multicenter, plAcebo-controlled, Randomized, double-blINd, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol* 2011;108:682-690.
48. Jacobson TA, Soni PN, Glickstein SA, Rowe JD. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol: a critical review. *J Clin Lipidol* 2011;105:200-201.

49. Mori TA, Burke V, Puddey IB, et al. Purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1085-1094.
50. Woodman RJ, Mori TA, Burke V, et al. Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid increases LDL particle size in treated hypertensive type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:253.
51. Breslow JL. n-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2006;83(Suppl):1477S-1482S.
52. Cottin SC, Sanders TA, Hall WL. The differential effects of EPA and DHA on cardiovascular risk factors. *Proc Nutr Soc* 2011;70:215-231.
53. Davidson MH. Update on CETP inhibition. *J Clin Lipidol* 2010;4:394-398.
54. Barter P. Lessons learned from the Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE) trial. *Am J Cardiol* 2009;104(Suppl):10E-15E.
55. Nicholls SJ. High-density lipoprotein and progression rate of atherosclerosis in intravascular ultrasound trials. *Am J Cardiol* 2009;104(Suppl):16E-21E.
56. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Brennan DM, Tardif JC, Nissen SE. Cholesteryl ester transfer protein inhibition, high-density lipoprotein raising, and progression of coronary atherosclerosis: insights from ILLUSTRATE (Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation). *Circulation* 2008;118:2506-2514.
57. Schwartz GG, Olsson AG, Ballantyne CM, dal-OUTCOMES Committees Investigators. et al. Rationale and design of the dal-OUTCOMES trial: efficacy and safety of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2009;158:e896-e901.



CAPÍTULO 26 Enfermedades cardiovasculares y modificación del estilo de vida

Frank M. Sacks y Kathy McManus

Ante las dificultades que tienen muchos pacientes para mejorar su dieta, los médicos pueden llegar a perder la confianza en los abordajes no farmacológicos para tratar las enfermedades cardiovasculares (ECV). En este capítulo se describe la importante base científica que avala la nutrición saludable y el ejercicio habitual, y se aportan métodos prácticos que demuestran cómo los pacientes pueden conseguir una modificación positiva de su estilo de vida.

Las observaciones epidemiológicas demuestran en todo el mundo un patrón de prevalencia de la ECV que señala directamente a una mala nutrición, a la ingesta de una cantidad excesiva de alimentos y a la erosión del estilo de vida saludable como las causas de las tasas altas de ECV a escala mundial. Aún persisten tasas muy bajas de ECV en algunas zonas del Mediterráneo, Japón y China, donde se mantienen las dietas y el estilo de vida tradicionales. El rápido incremento de la incidencia de la ECV y la diabetes ha sido evidente en todo el mundo durante la transición a una economía desarrollada típica de Norteamérica y Europa, y en especial en el Sudeste Asiático y Latinoamérica.

Aunque el tratamiento farmacológico de la hiperlipemia ha supuesto un destacado éxito en la disminución de la ECV, en las directrices nacionales aún se propugna, con toda razón, la nutrición y el ejercicio para la prevención primaria.[1-3] En cuanto a la prevención secundaria, la nutrición y el tratamiento farmacológico deben considerarse de forma conjunta. La dieta y el tratamiento farmacológico se suman a la hora de mejorar los factores de riesgo, como el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), la presión arterial y la resistencia a la insulina, y de reducir la ECV. La mejoría de la calidad de la dieta reduce la ECV, incluso cuando el peso corporal sigue siendo excesivo,[4,5] pero la pérdida de peso ofrece sus propios beneficios: eleva el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), reduce los triglicéridos (TG), mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la presión arterial. Cuando se adoptan de forma intensiva y se llevan hasta su máximo potencial, la dieta y la pérdida de peso llegan a eliminar la necesidad del tratamiento farmacológico para la hiperlipemia, la hipertensión arterial o la diabetes tipo 2 o simplifican los cada vez más complejos regímenes politerápicos necesarios para controlar esas afecciones.

Grasa de la dieta y lípidos sanguíneos

Las grasas saturadas, las grasas trans (insaturadas) procedentes de aceites vegetales parcialmente hidrogenados y el colesterol aumentan las concentraciones sanguíneas del LDL-C.[6,7] La grasa saturada y el colesterol están presentes principalmente en la grasa de los productos lácteos y la carne roja, mientras que las grasas trans están presentes en la mayoría de las frituras y productos horneados en EE. UU. Los ácidos grasos trans también están presentes en productos lácteos y en la grasa de la carne, puesto que se forman en el intestino de los rumiantes por efecto de la acción de las bacterias durante la digestión. En todas las directrices publicadas se propone reducir estos lípidos de la dieta. Cuando se reducen las grasas saturadas, las grasas trans y el colesterol en la dieta el LDL-C disminuye en proporción a la magnitud de las variaciones dietéticas, y con independencia del tipo de nutriente que los reemplace. Este efecto justifica las directrices tradicionales que recomendaban una dieta baja en grasa y alta en hidratos de carbono como una forma pragmática de reducir las grasas insalubres. Aún queda por dilucidar si otros nutrientes y alimentos que no sean ricos en hidratos de carbono pueden reemplazar las grasas insalubres: entre los posibles sustitutos, se encuentran las grasas y aceites insaturados y las proteínas. Los potenciales beneficios de las grasas insaturadas son de sobra conocidos y aún se están descubriendo mecanismos nuevos.[8,9] Además, las proteínas de la dieta mejoran los factores de riesgo de ECV.[10,11] Los efectos en los lípidos sanguíneos y la presión arterial de los abordajes que potencian el uso de hidratos de carbono, grasa insaturada o proteínas se compararon en el estudio Optimal Macronutrient Intake (OMNI) del corazón, que se comenta más adelante en este capítulo.[10]

Dietas altas en hidratos de carbono y bajas en grasa para reducir el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y la presión arterial

Las dietas bajas en grasa y altas en hidratos de carbono reducen el LDL-C en una cuantía poco importante en general, entre el 5 y el 10%, en proporción al cumplimiento.[6,7] Las dietas muy bajas en grasa y bajas en colesterol pueden reducirlo más, pero su aceptabilidad es escasa y, además, pueden ser deficientes en ácidos grasos esenciales. Por otro lado, las dietas bajas en grasa y altas en hidratos de carbono reducen el LDL-C y el HDL-C y elevan los TG (fig. 26-1).[6,7] Como la relación LDL/HDL no se modifica, no puede decirse que el riesgo de ECV disminuya, de hecho, la sustitución de las grasas saturadas y trans con grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas, y no por hidratos de carbono, se asocia muy especialmente a la mejoría de los factores de riesgo lipídicos y al descenso de la ECV en estudios epidemiológicos y clínicos.[6,7,12] Más aún, los alimentos ricos en hidratos de carbono que sustituyen a los alimentos ricos en grasa saturada influyen en los factores de riesgo y en la cardiopatía isquémica (CI).[13] Algunos elevan la glucemia menos que otros, y son los que poseen los efectos más favorables.[13]

La dieta DASH

En el estudio Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) se intentó combinar la información procedente de estudios epidemiológicos y de estudios desarrollados en animales sobre posibles vías dietéticas nuevas para prevenir y tratar la hipertensión.[14] Aunque hace ya tiempo que se ha demostrado que la pérdida de peso y la reducción de sodio en la dieta reducen la presión arterial, los estudios poblacionales indicaban que hay otros nutrientes que también pueden tener efectos beneficiosos. El grupo de investigación del DASH diseñó un patrón dietético, con frutas y verduras abundantes y productos lácteos bajos en grasa, en el

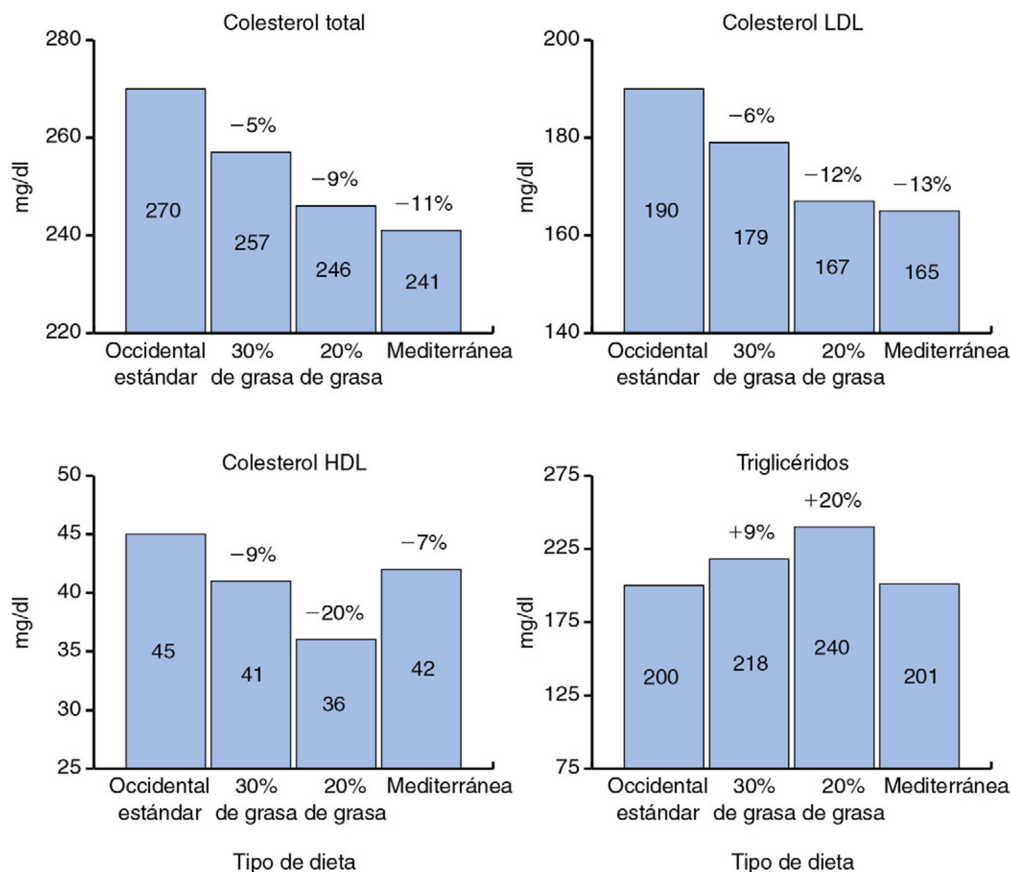


FIGURA 26-1 Efecto de las dietas bajas en colesterol en los factores de riesgo lipídicos sanguíneos. *HDL*, lipoproteínas de alta densidad; *LDL*, lipoproteínas de baja densidad. *(Modificado de Sacks FM, Katan M. Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease.* Am J Med 2002;*113[Suppl 9B]:13S-24S.)*

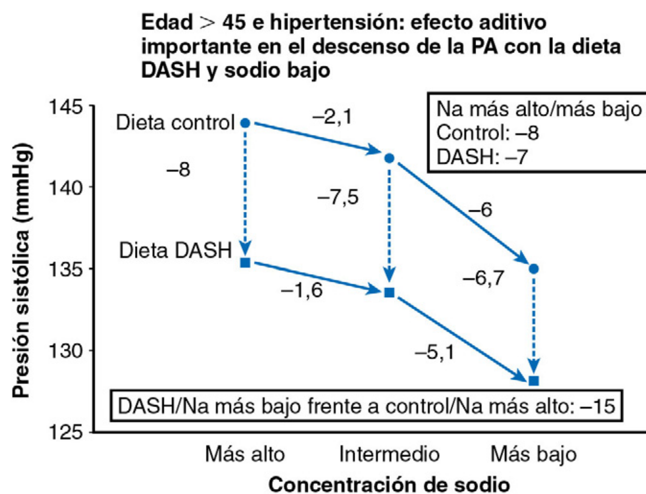


FIGURA 26-2 Efecto de la dieta Dietary Approaches to Stop Hypertension *(DASH)* baja en sodio en la presión sistólica en pacientes mayores con hipertensión arterial leve. *PA*, presión arterial. *(Tomado de Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates.* N Engl J Med *2009;360:859-873.)*

que también se incluían frutos secos y cereales integrales, con poca cantidad de carne roja y de postres y bebidas con azúcar. La dieta DASH redujo mucho la presión arterial y amplió las posibilidades del control nutricional de la hipertensión arterial.[14] Los efectos beneficiosos fueron aún más importantes cuando se combinaron con la reducción de sodio (fig. 26-2).[15] En la población de pacientes mayores típica que atendemos en la práctica clínica, la dieta DASH con sodio bajo redujo la presión sistólica en 15 mmHg en las personas con hipertensión leve y 10 mmHg cuando la presión arterial era mayor que la media (120 a 139 mmHg),[16] lo que ahora se denomina *prehipertensión*. Los pacientes mayores respondieron a la dieta DASH y al sodio bajo más que los más jóvenes, lo que niveló la relación entre presión arterial y edad hasta tal punto que cabrían esperar pocos cambios en la presión arterial con la edad en las personas que optimicen su dieta.[17]

La dieta DASH también redujo el LDL-C, como cabría predecirse por su bajo contenido en grasa saturada y colesterol,[18] pero también redujo el HDL-C, previsiblemente en aproximadamente el mismo porcentaje que el LDL-C, por lo que la proporción entre ambos no se modificó. Es interesante que los TG no aumentasen, como lo hacen con las dietas altas en hidratos de carbono, un efecto que quizás se deba a los tipos relativamente buenos de hidratos de carbono que se consumieron, es decir, con un índice glucémico bajo, que redujeron la respuesta de la glucosa sanguínea.[19] En conjunto, el riesgo de ECV predicho se redujo con la dieta DASH debido a que sus beneficios de reducción de la presión arterial y del LDL-C compensaron el descenso del HDL-C.[18] Con el sodio bajo, el riesgo de ECV mejoró aún más. El Dietary Goals Committee de los EE. UU. considera la dieta DASH como el patrón alimentario de referencia.[1] Cada vez se utilizan más los patrones dietéticos y los alimentos que los componen y no los nutrientes específicos para definir las recomendaciones dietéticas, como se ha revisado recientemente.[20]

Dietas bajas en grasa y bajas en grasas saturadas y enfermedades cardiovasculares: estudios clínicos y epidemiología

Las dietas bajas en grasa nunca han sido probadas satisfactoriamente en un estudio clínico aleatorizado con criterios de valoración clínicos. La Women's Health Initiative (WHI) fue un intento de probar esta dieta en un estudio de 160.000 mujeres en EE. UU., que se aleatorizaron para recibir una dieta baja en grasa y alta en hidratos de carbono con la recomendación de ingerir frutas y verduras abundantes o para pertenecer al grupo de comparación, que no recibió ninguna intervención. Las mujeres fueron sometidas a seguimiento durante 7,5 años. No se

apreciaron efectos en los criterios de valoración de ECV o cáncer.[21] Aunque el WHI estableció como objetivo reducir la grasa total en un 20%, quedó claro al no reducirse las HDL ni incrementarse los TG (los dos biomarcadores de la reducción de grasa en la dieta) que las participantes fueron capaces de reducir la grasa solo mínimamente. En estudios anteriores a pequeña escala tampoco se demostró la reducción de la ECV con dietas bajas en grasa.[7] En un grupo pequeño de pacientes con CI, Ornish et al. utilizaron una dieta vegetariana muy baja en grasa como uno de los componentes principales de una modificación global del estilo de vida, que incluía también ejercicio intensivo.[22] Las pacientes recibían las comidas ya preparadas. La estenosis coronaria mejoró en el grupo tratado, si bien el estudio no tenía el tamaño suficiente para evaluar el efecto en los episodios clínicos. Con un programa menos intensivo de dieta baja en grasa y ejercicio aplicado en Heidelberg, Alemania, también se encontraron beneficios en la estenosis coronaria.[23] Los datos epidemiológicos no han permitido demostrar la relación entre la cantidad de grasa total y la CI,[24] es más, la cantidad de grasa saturada de la dieta, que tiene efectos demostrados en el LDL-C y la aterogenia, no predice la CI en muchos estudios epidemiológicos[25-26] y ha dado pie a una controversia reciente sobre grasas saturadas y CI y la conveniencia de seguir dietas bajas en grasa. De hecho, parece que los modelos estadísticos tradicionales de múltiples variables llevan implícitos en sí mismos los alimentos y nutrientes sustitutos que se deben emplear en las poblaciones estudiadas. Si la mayor parte de las personas ingiriese una pequeña cantidad de grasas saturadas y totales en lugar de comida basura rica en hidratos de carbono, la grasa saturada se granjearía una imagen de neutralidad. Un abordaje epidemiológico más moderno desarrollado por Willett et al. analizó los intercambios específicos de alimentos y nutrientes en la población,[27] una técnica que resolvió eficazmente la controversia al demostrar que la ingesta de dietas bajas en grasas saturadas predice tasas bajas de CI solo si se aumenta la ingesta de hidratos de carbono saludables con un índice glucémico bajo o grasas poliinsaturadas.[12,13,28] Un patrón alimentario bajo en grasas puede basarse en alimentos saludables como cereales integrales, frutas y verduras, productos lácteos bajos en grasa y pescado y carnes magras, o puede contener muchos alimentos ricos en hidratos de carbono e hipercalóricos, como productos elaborados con harinas refinadas, postres y bebidas azucaradas. El tipo de dieta baja en grasa puede ser importante para el éxito o el fracaso de la mejoría de los factores de riesgo.

Los efectos de las dietas estándar bajas en grasa y altas en hidratos de carbono en los factores de riesgo de ECV y CI son los siguientes:

- Reducción de la concentración del LDL-C
- Reducción de la concentración del HDL-C
- Ningún efecto en la proporción de colesterol entre LDL/HDL
- Aumento de la concentración de TG (habitualmente)
- Mejoría de la estenosis coronaria (con un programa intensivo de ejercicio)
- Ninguna reducción de la CI en estudios epidemiológicos o a pequeña escala y de corta duración
- Ninguna reducción de la ECV en el WHI definitivo

No se ha verificado en un estudio aleatorizado de gran tamaño y con resultados clínicos de CI si una dieta baja en grasa puede realmente representar un patrón dietético saludable, si bien los estudios epidemiológicos hacen pensar que así sería.

Dietas con contenido moderado de grasa insaturada

La sustitución de la grasa saturada por grasa insaturada tiene un largo historial en la prevención de la ECV. En las décadas de los cincuenta y sesenta, una época en la que carecíamos de fármacos eficaces y bien tolerados para la prevención de la ECV, se utilizaban esencialmente los aceites vegetales poliinsaturados procedentes de las semillas de maíz, soja y cártamo a modo de medicamentos para reducir el colesterol sanguíneo. Estos aceites poliinsaturados son los nutrientes más potentes conocidos para reducir las LDL y en varios estudios clínicos se ha demostrado la reducción significativa de las ECV con su uso.[7] Un tipo único de aceite insaturado es el de colza (o canola), que contiene principalmente grasa monoinsaturada, pero también posee ácidos grasos ω-3 y ácido α-linolénico (ALA). En el Lyon Heart Study se utilizó aceite de colza con dieta mediterránea como prevención secundaria y se demostró la reducción de la ECV.[29] El ALA, que también abunda en el aceite de soja y en algunos productos vegetales, es un protector muy importante frente a la CI en estudios epidemiológicos,[30] si bien en un estudio reciente se demostró que la administración de suplementos de ALA a ancianos después de un infarto de miocardio (IM) no redujo la CI en comparación con placebo.[31] Una posible explicación apuntada por Campos et al. es que el ALA reduce la CI solo cuando se incrementa su consumo a partir de un nivel muy bajo en la dieta, como el que suele haber en muchos países, un efecto epidemiológico que puede estudiarse.[32,33] Por último, el aceite de oliva y las variedades ricas en monoinsaturados de los aceites de girasol y cártamo contienen principalmente grasas monoinsaturadas. Esta clase de aceite vegetal mejora los factores de riesgo, si bien no se ha probado en un estudio con criterios de valoración clínicos.

Sea cual sea la grasa insaturada que se utilice para reemplazar las grasas saturadas y trans, ya sea de aceites vegetales líquidos no hidrogenados (como los aceites de colza, oliva, girasol, cártamo, cacahuete o soja) o de frutos secos, la ingesta total de grasa puede mantenerse constante o puede aumentar para reemplazar algunos hidratos de carbono. Se desconoce si es mejor usar una grasa poliinsaturada o una grasa monoinsaturada para prevenir la CI, si bien los datos actuales indican que es mejor usar aceites poliinsaturados.[12] Las grasas poliinsaturadas reducen algo más las concentraciones de LDL que la grasa monoinsaturada[6,7] y quizás también los marcadores séricos de inflamación.[8,9] Cualquier tipo de grasa eleva el HDL-C y disminuye los TG en comparación con los hidratos de carbono, pero el tipo de hidrato de carbono puede estar relacionado con sus efectos metabólicos.[19] Las dietas ricas en grasas insaturadas mejoran el perfil lipídico en comparación con las que contienen grasa saturada, y también respecto a los hidratos de carbono.

Los estudios aleatorizados demuestran definitivamente los beneficios de las grasas poliinsaturadas. En tres de cuatro[34-37] estudios aleatorizados se demostraron beneficios significativos en las tasas de CI (tabla 26-1). Además de reducir las LDL, las grasas poliinsaturadas reducen la respuesta inflamatoria vascular y limitan la tendencia de las partículas de LDL a unirse a las células vasculares y depositar su colesterol en la íntima vascular.[8,9] En monos, las grasas poliinsaturadas procedentes de aceites vegetales redujeron realmente la ateroesclerosis coronaria.[38] También pueden poseer acciones antiarrítmicas, si bien esta propiedad no se ha demostrado en un estudio clínico.[39] En resumen, hay muchos datos a favor de utilizar aceites poliinsaturados para reemplazar las grasas saturadas en la prevención de la CI.

TABLA 26-1 Estudios clínicos sobre dietoterapia con aceites vegetales poliinsaturados para reducir los episodios coronarios: sustitución con grasas poliinsaturadas de las grasas saturadas

ESTUDIO	N	GRASA EN LA DIETA	DURACIÓN (AÑOS)	Δ COLESTEROL*	Δ ECV†
Finnish Mental Hospital	676	34%	6	−15%‡	−43%‡
Oslo	412	39%	5	−14%‡	−25%‡
Medical Research Council, aceite de soja	393	46%	4	−15%‡	−12%
Los Ángeles	846	40%	8	−13%‡	−34%‡

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) se definen como infarto de miocardio o muerte súbita en los estudios finlandés, Oslo y MRC, y como infarto de miocardio, muerte súbita o accidente cerebrovascular en el estudio de Los Ángeles. Se incluyen estudios con al menos 2 años de seguimiento medio.
*Variación porcentual del colesterol sérico en el grupo de tratamiento en comparación con la variación en el grupo control.
†Diferencia porcentual de las tasas de episodios coronarios con el tratamiento en comparación con el grupo control.
‡$P \leq 0{,}05$.



La grasa monoinsaturada mantiene una relación directa más débil con la prevención de la CI en comparación con la grasa poliinsaturada. No se ha realizado un estudio clínico en el que se plantee específicamente el uso de grasas monoinsaturadas para prevenir la CI. Los modelos de ateroesclerosis en monos no permiten demostrar el beneficio de las grasas monoinsaturadas,[38] aunque sean casi tan eficaces como las poliinsaturadas para disminuir las LDL y conservar las concentraciones de HDL y TG en el hombre.[6,7] Los aceites monoinsaturados, en particular el aceite de oliva, han formado parte importante de la dieta mediterránea tradicional, una dieta que ya cuenta con muchos siglos de antigüedad y cuyo uso se ha asociado a tasas muy bajas de ECV.[40] En consecuencia, hay motivos para proponer el aumento de la ingesta de aceites insaturados procedentes de varias fuentes, tanto monoinsaturados como poliinsaturados.

Dietas con reducción de hidratos de carbono y contenido mayor de grasa insaturada y proteínas: una nueva vuelta de tuerca al abordaje dietético DASH

La dieta DASH, considerada la dieta patrón para mantener la salud en EE. UU.,[1] es una dieta baja en grasas y alta en hidratos de carbono. Aunque redujo la presión arterial y el LDL-C, también redujo el HDL-C y no afectó a los TG.[18] En vista de los datos favorables sobre los efectos de las grasas insaturadas en las HDL y los TG, se propuso que los efectos globales de la dieta DASH en los factores de riesgo de ECV pueden mejorar si se reemplazan algunos de los hidratos de carbono con grasas insaturadas. Además, la mayor ingesta de proteínas, que reemplazarían los hidratos de carbono, predijo la reducción de la presión arterial y las ECV en estudios epidemiológicos, y en estudios a pequeña escala se encontraron efectos favorables en los factores de riesgo lipídicos. En el estudio OMNI del corazón se diseñaron tres dietas saludables: una alta en hidratos de carbono, parecida a la dieta DASH, otra alta en grasa insaturada y una tercera alta en proteínas procedentes de varias fuentes.[10] Las tres eran bajas en grasa saturada y colesterol e incluían abundantes frutas y verduras, frutos secos y productos lácteos bajos en grasa, basándose en el abordaje dietético de la dieta DASH. Las tres dietas mejoraron mucho la presión arterial y el LDL-C, pero la reducción de la ingesta de hidratos de carbono al aumentar la grasa insaturada o las proteínas redujo aún más la presión arterial y los TG. La dieta con grasas insaturadas aumentó el HDL-C, mientras que la dieta con proteínas altas redujo el LDL-C y el HDL-C (tabla 26-2). En conjunto, la reducción moderada de la ingesta de hidratos de carbono, del 58 al 48% de las calorías totales, aumentó entre un 11 a un 13% la reducción del riesgo calculado de ECV, que se sumó al efecto del 20% logrado con una dieta de tipo DASH. En varias publicaciones se ha descrito con detalle este abordaje dietético para asesorar a médicos, dietistas y pacientes.[17,41,42]

Los efectos en la ECV de una dieta con reducción de hidratos de carbono y rica en grasas insaturadas son los siguientes:

- Reducción de la presión arterial
- Reducción de la concentración del LDL-C
- Mantenimiento de la concentración de HDL-C
- Reducción de la proporción LDL-C/HDL-C
- Descenso de TG en comparación con las dietas bajas en grasa
- Reducción en los episodios de ECV (grasas poliinsaturadas)

Los efectos del aumento de proteínas y descenso de hidratos de carbono son los siguientes (la ECV no se estudió directamente en un estudio aleatorizado):

- Descenso de la presión arterial
- Descenso del LDL-C
- Descenso del HDL-C
- Descenso de los TG
- Descenso del riesgo ECV (en estudios epidemiológicos)

Tipos de hidratos de carbono

La mezcla habitual de hidratos de carbono de la dieta occidental contiene grandes cantidades de polisacáridos refinados, como en el pan y los productos horneados y los azúcares de los zumos y bebidas gaseosas. Todos ellos tienen un índice glucémico alto, provocando un aumento muy importante de la glucosa y la insulina.[19] Otros tipos de hidratos de carbono, los que se encuentran en los cereales integrales y en las verduras, tienen un índice glucémico más bajo porque la digestión y la absorción de la glucosa tienen lugar más lentamente, provocan un aumento menor de la glucemia y, por tanto, un aumento también menor de la insulina. El índice glucémico bajo de los cereales y las verduras se explica en parte por el contenido de fibra de esos alimentos, pero también por su digestibilidad intrínseca que, además, provoca un aumento menor de los TG plasmáticos que los hidratos de carbono que se ingieren habitualmente, que poseen un índice glucémico más alto. Algunas de las dudas que plantea una dieta baja en grasa pueden dejarse a un lado si el paciente realmente ingiere alimentos con un índice glucémico bajo, y no los alimentos ricos en hidratos de carbono, más universales y menos deseables, que forman parte, demasiado a menudo, de las dietas bajas en grasa. Como hemos comentado, una dieta con alimentos ricos en hidratos de carbono de índice glucémico bajo permitió predecir el descenso de la CI cuando reemplazaron a los alimentos con grasas saturadas en un metaanálisis,[13] efecto que no tuvieron las dietas con hidratos de carbono de índice glucémico alto.

Aceite de pescado para prevenir la cardiopatía isquémica

A comienzos de los años ochenta dos líneas de datos coincidieron en provocar un gran entusiasmo sobre los posibles efectos cardioprotectores de los ácidos grasos ω-3 procedentes del aceite de pescado (EPA y DHA). Las poblaciones que consumen grandes cantidades de pescados grasos tenían tasas bajas de ECV y en muchos estudios epidemiológicos la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) ω-3 y sus concentraciones sanguíneas están inversamente relacionadas con la ECV, un resultado confirmado por estudios aleatorizados.[43-45] Por ejemplo, en el Diet and Reinfarction Trial (DART) se estudió el efecto del aumento de la ingesta de pescado graso o aceite de pescado (1,5 g/día) durante 2 años en 2.033 varones galeses que habían tenido un infarto agudo de miocardio.[46] Esta pequeña cantidad de pescado graso o aceite de pescado redujo significativamente las tasas de mortalidad coronaria y total, si bien no se afectó significativamente la tasa de IM no mortal. Estos resultados se han visto reforzados por el Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) Prevenzione, que estudió el efecto de 1 g/día de AGPI ω-3 en 11.324 pacientes italianos que sobrevivieron a un IM reciente.[47] En ambos estudios, la tasa de muerte comenzó a disminuir en el grupo de aceite de pescado tan solo 3 meses después de comenzar el tratamiento, y en un estudio japonés de prevención primaria de ECV con aceite de pescado se demostró una reducción muy llamativa de los episodios de ECV no mortales.[48] Por lo tanto, dosis relativamente bajas de aceite de pescado, de 1 a 2 g/día, pueden ser cardioprotectoras debido a varios mecanismos aún por determinar.

TABLA 26-2 Efectos beneficiosos en la presión arterial y los lípidos sanguíneos de la sustitución de hidratos de carbono con proteínas o grasa insaturada (estudio OMNI Heart)

		Variación media respecto al valor inicial		
FACTOR	INICIAL	HIDRATOS DE CARBONO	PROTEÍNAS	GRASA INSATURADA
LDL (mg/dl)	157	−20	−24	−22
HDL (mg/dl)	50	−1	−3	0
Triglicéridos (mg/dl)	102	0	−16	−9
PA sistólica (mmHg)	146	−13	−16	−16
Reducción del riesgo		16%	21%	20%

HDL, lipoproteínas de alta densidad; *LDL,* lipoproteínas de baja densidad; *OMNI,* Optimum Macronutrient Intake; *PA,* presión arterial.

Los ácidos grasos ω-3 se metabolizan a prostaglandinas, leucotrienos y resolvinas, que son fármacos antitrombóticos, antiinflamatorios y vasodilatadores. No obstante, el beneficio clínico mejor conocido del aceite de pescado es la reducción de las concentraciones sanguíneas de TG. Se necesita una dosis grande, entre 10 y 15 cápsulas (1 g) de aceite de pescado que contengan entre el 20 y el 50% de ácidos grasos ω-3. Existe una versión de prescripción de aceite de pescado que contiene un 90% de ácidos grasos ω-3, de la que se necesitan menos cápsulas. La utilización del aceite de pescado para la hipertrigliceridemia se comenta en el capítulo 25.

El aceite de pescado y otros AGPI pueden tener efectos antiarrítmicos, al aumentar el umbral de despolarización de los canales iónicos.[39] En estudios epidemiológicos se ha descrito la reducción de los episodios de CI mortales, atribuida a menudo al descenso de los casos de muerte súbita.[43-45] No obstante, es necesario mantener una visión más amplia de los beneficios de los ácidos grasos ω-3 porque la muerte súbita no puede explicar toda la reducción de los episodios de ECV, no mortales y también mortales, que se encuentra en estudios epidemiológicos y clínicos. En estudios clínicos sobre el aceite de pescado en pacientes con arritmias cardíacas no se confirmó la protección frente a las taquiarritmias ventriculares en los casos que tenían desfibriladores implantados[49-51] o frente a la fibrilación auricular.[52]

Los efectos de la ingesta de aceite de pescado son los siguientes:

- Dosis grandes (>5 g/día de ácidos grasos ω-3)
  - Reducción de los TG sanguíneos
  - Reducción de la presión arterial
  - Prevención de la trombosis
- Dosis pequeñas (1 a 2 g/día de ácidos grasos ω-3)
  - Prevención de episodios de ECV, mortales y no mortales

Obesidad

La epidemia de obesidad sigue asolando EE. UU. Más de un tercio (más de 72 millones de personas) de los adultos de aquel país y el 17% de los niños son obesos.[53] Entre 1980 y 2008 las tasas de obesidad en adultos han aumentado al doble, y en los niños se han triplicado.[53] La prevalencia de la obesidad por sexos fue del 32% en los varones y del 36% en las mujeres entre 2007 y 2008, y el 25% de los hombres y el 31% de las mujeres de 20 a 34 años eran obesos en comparación con el 40 y el 42% de los casos de 55 a 64 años. Después de los 64 años, la prevalencia de obesidad disminuye hasta un 26% en varones y mujeres de 75 años y mayores. La prevalencia de la obesidad es mayor en los sujetos de raza negra no hispanos y en los mejicanos americanos que entre los blancos no hispanos.[54] Las consecuencias de la obesidad para la salud son importantes e incluyen un riesgo mayor de CI, diabetes tipo 2, presión arterial alta, colesterol total y TG altos, apnea del sueño, anatomía patológica hepática y de la vesícula biliar y complicaciones de la salud reproductora. Se calculó que la obesidad tiene un coste de 79.000 millones de dólares en 1998 en EE. UU. En 2008, se calculó que el coste había aumentado a 147.000 millones de dólares.[55]

El debate sobre qué dieta es más eficaz para tratar la obesidad y el sobrepeso se ha nutrido en los últimos 3 años a partir de estudios aleatorizados a largo plazo y de gran tamaño. Se han publicado varios estudios a más largo plazo (≥2 años) con datos que revisan no solo la pérdida de peso sino también la mantenibilidad del peso perdido. Sacks et al.[56] llevaron a cabo un estudio aleatorizado en 811 personas con sobrepeso u obesas y llegaron a la conclusión de que las dietas con reducción de calorías dan lugar a una pérdida de peso clínicamente significativa, con independencia de qué macronutrientes se acentúen. Después de 2 años, la pérdida de peso se mantuvo parecida en los casos asignados a una dieta con el 15% de proteínas y a una dieta con un 25% de proteínas (3 y 3,6 kg, respectivamente), en los casos asignados a una dieta con un 20% de grasa o con un 40% de grasa (3,3 kg en ambos grupos) y en los asignados a una dieta con un 65% de hidratos de carbono y con un 35% de hidratos de carbono (2,9 y 3,4 kg, respectivamente) ($P > 0,2$ en todas las comparaciones; fig. 26-3). La participación en el grupo de sesiones de asesoría predijo con fuerza la pérdida de peso a los 2 años y se concluyó que las dietas de pérdida de peso pueden adaptarse a medida de cada caso según sus preferencias personales y culturales y, por lo tanto, pueden tener las máximas posibilidades de éxito a largo plazo.

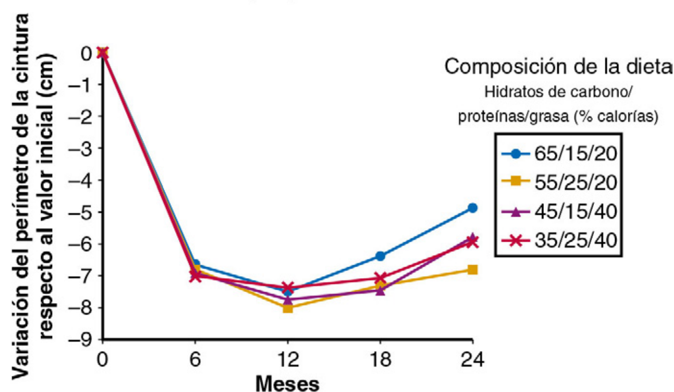


FIGURA 26-3 Reducción del perímetro de la cintura en personas con sobrepeso u obesas. *(Tomado de Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates.* N Engl J Med *2009;360(9):859-873.)*

Shai et al. llevaron a cabo un estudio aleatorizado en 322 personas con sobrepeso u obesos en los que una dieta mediterránea o una dieta de Atkins baja en hidratos de carbono y alta en proteínas produjo una pérdida de peso parecida después de 2 años, y algo mayor que la obtenida con una dieta baja en grasa.[57] El grupo de la dieta Atkins mostró la mayor pérdida de peso al comienzo del estudio, pero también tuvo la máxima recuperación del peso. Por último, Foster et al. compararon los efectos de una dieta Atkins con una dieta baja en grasa en un estudio aleatorizado a 2 años, y no encontraron diferencias.[58]

El Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) fue un estudio clínico multicéntrico y aleatorizado en el que se compararon los efectos de una intervención intensiva en el estilo de vida y del apoyo y educación de la diabetes en la incidencia de episodios mayores de ECV en personas con sobrepeso u obesas con diabetes mellitus tipo 2. Con un promedio mayor de 4 años, la intervención intensiva en el estilo de vida produjo una pérdida de peso mayor y una mejoría también mayor de la forma física, el control de la glucemia y los factores de riesgo de ECV.[59]

Con estas intervenciones dietéticas a largo plazo se puede lograr la pérdida de peso mantenida durante un período prolongado (2 años y más) en personas con sobrepeso u obesos utilizando varios abordajes dietéticos y conductuales. Los patrones dietéticos influyeron en el aumento de peso durante 20 años en cohortes de gran tamaño de personas de ambos sexos de edad media y mayores en EE. UU.[60] Los alimentos asociados al aumento de peso fueron las patatas fritas de bolsa, las patatas, los refrescos azucarados y las carnes rojas. Los alimentos asociados a la pérdida de peso fueron verduras, cereales integrales, frutas, frutos secos y yogur.

Evaluación clínica de la obesidad

Para clasificar el sobrepeso se utiliza habitualmente el índice de masa corporal (IMC), expresado como peso en kilos dividido por la estatura en metros, al cuadrado (kg/m^2). El resultado no mide el porcentaje de grasa corporal. El IMC de una persona que pesa 81,8 kg y mide 1,7 m se calcula de la siguiente forma:

$$IMC = 81{,}8\ kg \div (1{,}7)^2 = 28{,}3\ kg/m^2$$

En la tabla 26-3 puede verse una tabla resumen de los IMC.

Un grupo de expertos reunidos por el National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) en colaboración con el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) identificaron las siguientes categorías de IMC:[61]

Clase de obesidad	IMC (kg/m^2)
Infrapeso	<18,5
Normal	18,5 a 24,9
Sobrepeso	25 a 29,9
Obesidad (tipo I)	30 a 34,9
Obesidad (tipo II)	35 a 39,9
Obesidad extrema (tipo III)	≥40

TABLA 26-3 Índice de masa corporal (IMC) calculado

IMC	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
ESTATURA (cm)										*PESO (kg)*							
147	41	45	48	50	52	54	56	59	61	63	65	67	70	72	74	76	76
150	43	47	50	52	54	56	58	60	63	65	67	70	72	74	76	79	79
152	44	49	51	54	56	58	60	63	65	67	70	72	74	76	79	81	81
155	45	50	53	55	58	60	62	65	67	70	72	75	77	79	82	84	84
157	47	52	55	57	60	62	65	67	70	72	75	77	80	82	85	87	87
160	49	54	56	59	61	64	66	69	72	74	77	80	82	85	87	90	90
163	50	55	58	61	64	66	69	71	74	77	79	82	85	87	90	93	93
165	52	57	60	63	65	68	71	74	76	79	82	85	87	90	93	95	95
168	54	59	62	65	67	70	73	76	79	81	85	87	90	93	95	98	98
170	55	61	64	66	70	72	75	78	81	84	87	90	93	96	99	101	101
173	57	63	65	69	72	75	78	80	84	86	90	92	95	98	101	105	105
175	58	65	68	70	74	77	80	83	86	89	92	95	98	101	105	107	107
178	60	66	70	73	76	79	82	85	89	92	95	98	101	104	107	110	110
180	62	68	71	75	78	81	85	88	91	95	98	101	104	107	110	114	114
183	64	70	74	77	80	84	87	90	94	97	100	104	107	110	114	117	117
185	65	72	75	79	83	86	90	93	96	100	103	107	110	114	117	120	120
188	67	74	78	81	85	88	92	95	99	102	106	110	113	116	120	124	124
191	69	76	80	84	87	91	95	98	102	105	109	113	116	120	124	127	127
193	71	78	82	86	90	93	97	100	105	108	112	115	120	123	127	130	130

IMC	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
ESTATURA (cm)										*PESO (kg)*									
147	78	80	82	85	87	89	91	93	95	98	100	102	104	106	109	111	113	115	117
150	81	83	85	88	90	92	95	96	99	101	103	105	108	110	112	115	117	119	121
152	84	86	88	90	93	95	98	100	102	105	107	109	111	114	116	119	121	123	125
155	86	89	91	94	96	99	101	103	105	108	110	113	115	118	120	122	125	127	130
157	89	92	94	97	99	102	104	107	109	112	114	116	119	121	124	126	129	131	134
160	92	95	97	100	102	105	108	110	113	115	118	120	123	126	128	130	133	136	138
163	95	98	100	103	105	108	111	114	116	119	121	124	127	130	132	135	137	140	143
165	98	101	104	106	109	112	115	117	120	123	125	128	131	134	136	139	142	145	147
168	101	104	107	110	112	115	118	121	124	126	129	132	135	138	140	143	146	149	152
170	105	107	110	113	116	119	122	125	127	130	133	136	139	142	145	148	150	154	156
173	107	110	113	116	119	122	125	128	131	134	137	140	143	146	149	152	155	158	161
175	110	114	117	120	123	126	129	132	135	138	141	145	147	154	154	157	160	163	166
178	114	117	120	123	126	130	133	136	139	142	145	149	152	155	158	161	165	168	171
180	117	120	124	127	130	133	137	140	143	146	150	154	156	160	163	166	169	172	175
183	120	124	127	130	134	137	140	144	147	150	154	157	160	164	167	170	174	177	180
185	124	127	131	134	92	141	145	148	151	155	158	161	165	169	172	175	179	182	185
188	127	130	134	138	141	145	148	152	155	159	163	166	170	173	177	180	184	187	191
191	130	134	138	141	145	149	152	156	160	163	167	170	174	178	181	185	189	192	196
193	134	138	142	145	149	153	156	160	164	168	171	175	179	183	186	190	194	198	201

Para utilizar esta tabla, encuentra la estatura correspondiente en la columna de la izquierda, «Estatura», y sigue en esa fila hasta encontrar el peso. El número que se indica en la parte superior de la columna es el índice de masa corporal (IMC) para esa estatura y ese peso. El peso en kg se ha redondeado a la unidad más cercana.

La presencia de exceso de grasa en el abdomen sin proporción respecto a la grasa corporal total es un factor predictivo independiente de los factores de riesgo y de la morbilidad. El perímetro de la cintura se correlaciona positivamente con el contenido de grasa abdominal y proporciona una medición clínicamente aceptable de su contenido antes y durante el proceso de pérdida de peso.[61] El riesgo alto de desarrollo de hipertensión arterial, diabetes y ECV se asocia en las mujeres con un perímetro de la cintura > 88 cm y >102 cm en los varones. Estos valores umbral del perímetro de la cintura pierden su potencia predictiva creciente cuando el IMC es de 35 kg/m^2 o mayor, ya que estos pacientes sobrepasan el valor umbral.[61]

La evaluación de la obesidad debe incluir la estatura, el peso y el perímetro de la cintura, y la exploración médica debe descartar otras causas fisiológicas y evaluar el estado de riesgo global. Además de la evaluación médica, la evaluación psicológica puede ser beneficiosa al incluir la presencia de barreras al tratamiento, como trastornos alimentarios, adicciones, depresión y otros trastornos mentales.

La evaluación nutricional consiste en una evaluación de los patrones alimentarios actuales, incluido el número y el momento de las comidas y refrigerios, los métodos de preparación y la frecuencia con que se come fuera de casa. Se debe evaluar el historial del peso y de las dietas realizadas, junto a las variaciones del peso ocurridas después de los 18 años de edad. También se procederá a evaluar la motivación para la pérdida de peso, la disposición al cambio basada en el modelo Stages of Change[62] y las barreras existentes al tratamiento, que incluyen la definición de los sistemas de apoyo, los problemas financieros y las limitaciones físicas. Por último, se determinará el nivel de actividad física (incluido el tipo de ejercicio, su duración e intensidad) y el compromiso del paciente con el programa.

Objetivos de la pérdida de peso y su control

Los objetivos generales de la pérdida de peso y su control son: 1) prevenir el aumento de peso en el futuro; 2) reducir el peso corporal; 3) mantener el peso perdido a largo plazo, y 4) reducir los factores de riesgo asociados a la obesidad. El grupo de expertos del NHLBI[61] difundió las recomendaciones siguientes en relación con la pérdida de peso: 1) una pérdida del 10% del peso inicial en un período de 6 meses; 2) si el IMC es de 27 a 35, una pérdida de peso de 225 a 450 g por semana, o 300 a 500 kcal/día; 3) si el IMC es mayor de 35, una pérdida de peso de 450 a 900 g por semana, o 500 a 1.000 kcal/día, y 4) 30 min de ejercicio cinco veces por semana. Datos de calidad obtenidos en estudios clínicos aleatorizados demuestran que las personas con sobrepeso (IMC 25 a 29,9 kg/m^2) y obesidad (IMC ≥ 30 kg/m^2) pueden reducir satisfactoriamente los riesgos para la salud con una pérdida de peso del 10% del peso inicial. Si se tiene éxito, se puede intentar una pérdida de peso mayor si así lo justifica una evaluación posterior.

Determinación de los niveles de calorías necesarios para perder peso

El objetivo de una intervención dietética para la pérdida de peso en pacientes con sobrepeso u obesos es la dieta baja en calorías. No existe ningún plan de alimentación que consiga la pérdida de peso sin la reducción programada de las calorías, y existen muchas ecuaciones para determinar las necesidades calóricas que, en su mayoría: 1) determinan el metabolismo basal (MB); 2) calculan las calorías necesarias para las actividades; 3) suman el MB a las calorías por actividades para obtener las calorías de mantenimiento y, cuando es necesario perder peso, 4) restan las calorías necesarias para lograr la pérdida.

En una revisión del *Journal of the American Dietetic Association* se demostró que la ecuación Mifflin-St. Jeor fue la más fiable para predecir el MB,[63] lo que se consigue con un margen del 10% respecto al MB medido. Después de determinar el MB, el siguiente paso consiste en determinar las calorías necesarias para las actividades, que se basan en analizar el incremento porcentual de las calorías asociadas a los distintos tipos de actividades diarias.[64] El paso tres consiste en determinar las calorías de mantenimiento, para lo cual se suman las calorías basales a las calorías consumidas en actividades que se han calculado. El paso cuatro consiste en determinar las calorías necesarias para la pérdida de peso, restando de las calorías de mantenimiento diarias 500 kcal/día para una pérdida de peso de 450 g/semana o 250 kcal/día para una pérdida de peso de 225 g/semana.

Por ejemplo, una mujer de 50 años que mide 1,6 m y pesa 72,7 kg tiene un nivel de actividad bajo. Primero, se utiliza la fórmula de Mifflin-St. Jeor siguiente para determinar las calorías necesarias para perder peso.

Paso 1: calcular el MB:

$$[10 \times \text{peso en kg}\,(72{,}7)] + [6{,}25 \times \text{estatura en cm}\,(160\text{ cm})] - [5 \times \text{edad}\,(50)] - 161$$

$$727 + 1.000 - 250 - 161$$

$$\text{MB} = 1.316$$

Paso 2: determinar las calorías necesarias para la actividad:

1	Sedentaria
1,12	Poco activa
1,27	Activa
1,45	Muy activa

Paso 3: calorías necesarias para mantener el peso:

$$\text{Multiplicar el MB por las calorías para actividades: } 1.316 \times 1{,}2 = 1.579 \text{ kcal}$$

Paso 4: para una pérdida de peso de 225 g/semana, restar 250 kcal de las calorías necesarias para el mantenimiento del peso:

$$1.579 - 250 = 1.329 \text{ kcal para perder peso}$$

Un método más sencillo para determinar el nivel de calorías para la dieta de pérdida de peso consiste en seleccionar el nivel de calorías estándar que se ha utilizado en muchos estudios clínicos sobre la pérdida de peso. En la mayoría de las mujeres se pueden seleccionar dietas de 1.200 a 1.600 kcal/día y de 1.500 a 1.800 kcal/día en los hombres. En mujeres que pesan 75 kg o más o en personas que hacen ejercicio regularmente se seleccionarán niveles más altos.

Directrices sobre dietas en 2010

Para abordar el desequilibrio calórico actual que se consume en EE. UU., el Department of Agriculture y el Department of Health and Human Services emitieron en 2010 unas directrices sobre nutrición en las que se anima a las personas a ser más conscientes de lo que comen y de lo que hacen,[1] lo que significa ser más conscientes de qué, cuándo, por qué y cuánto comen, haciendo deliberadamente mejores elecciones respecto a qué y cuánto consumen y buscando formas de ser físicamente más activas. En esas directrices se identifican varias conductas y prácticas que ayudan a controlar la ingesta de alimentos y bebidas y el gasto calórico para, finalmente, controlar el peso corporal. Las conductas que ofrecen las evidencias más sólidas en relación con el peso corporal son:

- Centrarse en el número total de calorías consumidas
- Vigilar la ingesta de alimentos
- Cuando se come fuera de casa, elegir porciones más pequeñas o las opciones de calorías más bajas
- Preparar, racionar y consumir porciones de alimentos y bebidas más pequeñas, en especial en los productos de calorías altas
- Ingerir un desayuno rico en nutrientes
- Limitar el «tiempo de pantalla» (televisión, videojuegos, ordenador) a no más de 1 o 2 h al día

Patrones de alimentación saludable

Hemos descrito en este capítulo las dietas DASH y OMNI. En el estudio DASH Sodium[15] se estudiaron las concentraciones de sodio en la dieta de personas sin hipertensión, asignándose aleatorizadamente a más de 400 participantes para ingerir una dieta estándar o la dieta DASH. Dentro de cada dieta asignada, los participantes ingirieron alimentos con cantidades alta, intermedia o baja de sodio durante 30 días consecutivos. Los resultados demostraron que la reducción de la presión sistólica fue mayor en ambos grupos cuanto menor fuera la ingesta de sodio. En la tabla 26-4 se muestra un ejemplo de la dieta DASH Sodium.

DIETA MEDITERRÁNEA

Otro modelo de patrón alimentario saludable es la dieta mediterránea tradicional, que refleja los patrones de alimentos que fueron típicos en Creta, gran parte del resto de Grecia y el sur de Italia en

TABLA 26-4 Dieta DASH de sodio de 2.000 calorías

MENÚ CON 2.300 mg DE SODIO	SODIO (mg)	SUSTITUCIONES PARA REDUCIR EL SODIO A 1.500 mg	SODIO (mg)
Desayuno			
¾ taza de salvado	220	¾ taza de trigo triturado	1
1 plátano mediano	1		
1 taza de leche semidescremada	107		
1 rebanada de pan de trigo integral	149		
1 cucharadita de margarina blanda	26	1 cucharadita de margarina blanda sin sal	0
1 taza de zumo de naranja	5		
Almuerzo			
¾ taza de ensalada de pollo	179	Quitar la sal de la receta	120
2 rebanadas de pan de trigo integral	299		
1 cucharada de mostaza de Dijon	373	1 cucharada de mostaza normal	175
Ensalada:			
½ taza de pepino fresco en rodajas	1		
½ taza de tomate en cuñas	5		
1 cucharada de semillas de girasol	0		
1 cucharadita aliño para ensaladas tipo italiano, bajo en calorías	43		
½ taza de cóctel de frutas, con jugo	5		
Cena	26 1 107		
90 g de carne de vaca	35		
2 cucharadas de salsa de carne, sin grasa	165		
1 taza de judías verdes, rehogadas ligeramente con ½ cucharadita de aceite de colza	12		
1 patata pequeña al horno	14		
1 cucharada de crema agria, descremada	21		
1 cucharada de queso cheddar natural rallado, bajo en grasas	67	1 cucharada de queso cheddar natural rallado, bajo en grasas y bajo en sodio	1
1 cucharada de escalonias trituradas	1		
1 panecillo de trigo integral pequeño	148		
1 cucharadita de margarina suave	26	1 cucharadita de margarina suave sin sal	0
1 manzana pequeña	1		
1 taza de leche semidescremada	107		
Refrigerios			
½ taza de almendras, sin sal	0		
½ taza de pasas	4		
½ taza de yogur de frutas, desnatado, sin azúcar añadido	86		
Total	2.101		1.507

	Concentración de sodio	
NUTRIENTES POR DÍA	**2.300 mg**	**1.500 mg**
Calorías	2.062	2.037
Grasa total	63 g	59 g
Calorías de la grasa	28%	26%
Grasa saturada	13 g	12 g
Calorías de la grasa saturada	6%	5%
Colesterol	155 mg	155 mg
Sodio	2.101 mg	1.507 mg

los años sesenta. La selección específica de este período de tiempo y esas zonas geográficas se basa en que la esperanza de vida de los adultos de esas poblaciones se encontraba entre las más altas del mundo y en que las tasas de CI, cánceres principales y algunas otras enfermedades crónicas relacionadas con la dieta se encontraron entre las más bajas del mundo. La dieta mediterránea de comienzos de los sesenta se describe mediante las características generales siguientes:

- Abundancia de alimentos vegetales mínimamente procesados, como verduras, fruta, cereales, legumbres, patatas, frutos secos y semillas
- Aceite de oliva como grasa principal
- Queso y yogur diariamente en cantidades bajas o moderadas
- Fruta fresca diariamente como postre e ingesta de postres y dulces elaborados con azúcar o miel algunas veces al mes
- Carne roja ingerida con muy poca frecuencia
- Vino con moderación en las comidas

En la dieta mediterránea tradicional, el porcentaje de calorías procedentes de la grasa varía entre el 28 y el 40%, dependiendo de la región. La mayor parte de la grasa es monoinsaturada, y la grasa saturada representa menos del 8% de las calorías totales. La pirámide mediterránea que se presenta en la figura 26-4 se diseñó para resumir la opinión general de las proporciones relativas y la frecuencia de consumo de los alimentos que contribuyen a este patrón alimentario global. En la base de la pirámide se presentan muchos tipos distintos de cereales, pan, pasta, arroz, trigo seco triturado (bulgur) y patatas. Se aconseja el consumo diario de frutas, verduras, legumbres y frutos secos, junto con aceite de oliva y una cantidad moderada de queso y yogur. El pescado, las aves de corral y los huevos son las fuentes principales de proteínas y el consumo de carne roja se limita a pocas veces al mes.

La dieta de tipo mediterráneo se puede incorporar satisfactoriamente a la dieta americana utilizando sus principios esenciales, pero cambiando algunos alimentos más fácilmente accesibles y aceptables al paladar americano. En la tabla 26-5 se representan los menús de 1.500 y 1.800 kcal elaborados siguiendo la dieta mediterránea. El plan de alimentación de 1.500 kcal puede utilizarse para una pérdida de peso general en muchos adultos, mientras que la dieta de 1.800 kcal se ha diseñado para el mantenimiento del peso.

En conjunto, el objetivo principal de la selección de las dietas saludables es elegir aquella que reduzca el riesgo de enfermedad crónica y que sea agradable al paladar y aceptable para mantener la salud a largo plazo. La dieta mediterránea, la dieta OMNI Heart y la dieta DASH Sodium son abordajes alimentarios aceptables y saludables.



FIGURA 26-4 Pirámide de la dieta mediterránea tradicional, desarrollada en colaboración con el Departamento de Nutrición de la Escuela de Salud Pública de Harvard y el Oldways Preservation and Exchange Trust de Boston.

Actividad física

La *actividad física* se puede definir como una actividad atlética, recreativa o laboral que hace trabajar los músculos y utiliza más energía de la que se consume en reposo.[65] Como ejemplo, se pueden citar actividades como nadar, patinar sobre hielo, caminar o realizar las actividades cotidianas, como la limpieza y la jardinería. El término *actividad física* se usa indistintamente como *ejercicio,* pero el ejercicio es una actividad física programada y estructurada, como los deportes en equipo, la halterofilia o las clases de yoga. Puede ser útil pensar en términos de actividad física, más que de ejercicio, y resaltar que actividad física es cualquier movimiento corporal que consume energía y mejora la salud.

La actividad física consta de tres componentes: duración, frecuencia e intensidad. La *duración* indica el tiempo durante el que se realiza la actividad, por ejemplo, 30 min de marcha o 2 h de limpieza doméstica. La *frecuencia* es el número de veces que se realiza la actividad, como tres veces por semana. La *intensidad* indica cuánto trabajo se necesita para realizar la actividad, por ejemplo, montar en bici a una velocidad mayor de 32 km/h es una actividad más intensa que si la velocidad es menor de 16 km/h, ya que se consume más energía para conseguir una velocidad más rápida. Cuando se aumenta la actividad física se recomienda modificar solo uno de esos factores cada vez para facilitar la actividad física habitual y reducir el riesgo de lesiones.

La American Heart Asociation (AHA) y el American College of Sports Medicine (ACSM) recomiendan que todos los adultos sanos de 18 a 65 años participen en una actividad física aerobia moderada o intensa durante al menos 30 min, 5 días por semana.[66] Como alternativa, también es adecuado realizar 20 min de actividad aerobia enérgica 3 días por semana, o una combinación de distintas intensidades. Por ejemplo, para cumplir esas recomendaciones de actividad física se puede caminar enérgicamente durante 30 min 2 días y correr despacio durante 20 min otros 2 días. Además de la actividad aerobia, en las directrices del AHA/ACSM se indica que un adulto sano debe participar en actividades de refuerzo muscular dos veces por semana para promover una buena salud y la independencia física. En concreto, una actividad de refuerzo muscular que incluya todos los grupos musculares principales debe incluir 8 o 10 ejercicios durante 2 días no consecutivos. Para mejorar la fuerza y la tolerancia se usará una resistencia contra un peso que permita 8 a 12 repeticiones de cada ejercicio.

La actividad física aporta beneficios como la reducción del riesgo de ECV, el accidente cerebrovascular, la hipertensión arterial, la osteoporosis, la diabetes mellitus tipo 2, la depresión y los cánceres de colon y mama.[66] En este momento, se desconoce cómo afectan la intensidad, la duración y la frecuencia a los resultados de salud, aunque algunos datos indican que una actividad enérgica puede tener un efecto mayor reduciendo la ECV.

El número de calorías consumidas durante la actividad física varía dependiendo del peso corporal, el metabolismo, el nivel de forma física actual, la intensidad del ejercicio y las condiciones ambientales. En la tabla 26-6 se incluyen algunos ejemplos de las calorías usadas durante 1 h en varias actividades físicas para tres pesos corporales. Una persona que pesa más quema más calorías por minuto que otra que pese menos. Como comparación, 3.500 kcal equivalen a 450 g de peso, por lo tanto, si el déficit energético de 3.500 kcal se consigue mediante la actividad física o la dieta durante 1 semana, idealmente se traduciría en una pérdida de peso de 450 g. El gasto calórico de diversas actividades físicas puede verse en la tabla 26-6.[67]

Efecto global de la dieta y el estilo de vida

Si se cumplen fielmente, la dieta y el ejercicio tienen un gran potencial para mejorar en gran medida los factores de riesgo, la dislipemia, la presión arterial alta, la diabetes y la obesidad (cuadro 26-1).[68]



TABLA 26-5 Menús de muestra de la dieta mediterránea

1.500 kcal/día

Desayuno

1 taza de avena

½ taza de leche desnatada

½ taza de fresas

2 cucharadas de pacanas

Almuerzo

110 g de pechuga de pavo con lechuga y tomate

1 cucharada de mayonesa light

2 rebanadas de pan de trigo integral

1 pera

Refrigerio

1 taza de zanahorias baby

2 cucharadas de hummus

Cena

140 g de salmón a la parrilla

1 taza de cuscús de trigo integral

1 taza de espárragos frescos, cocinados con 1 cucharada de aceite de oliva con ajo fresco

Calorías	1.498
Proteínas	100 g (26%)
Hidratos de carbono	163 g (41%)
Grasas	58 g (33%)
Saturadas	8,5 g
Monoinsaturadas	26,5 g
Poliinsaturadas	13,5 g
Colesterol	173 mg
Fibra:	35 g

1.800 kcal/día

Desayuno

Tortilla hecha con 1 cucharada de aceite de oliva

½ taza de sustituto de huevo con ¼ taza de pimiento verde y cebolla triturados

2 tostadas de trigo integral

1 naranja

Almuerzo

2 tazas de ensalada mixta con

½ taza de garbanzos

¼ taza de maíz

¼ taza de tabulé

1 cucharada de aceite y vinagre como aliño

1 pita pequeña de trigo integral

2 cucharadas de almendras

1 manzana

Refrigerio

½ taza de yogur natural desnatado

14 g de nueces tostadas

Cena

140 g de pechuga de pollo al horno

1 batata al horno

1 taza de espinacas frescas, salteadas con

1 cucharada de aceite de oliva

Calorías	1.810
Proteínas	47 g (20%)
Hidratos de carbono	249 g (48%)
Grasas	56 g (22%)
Saturadas	18 g
Monoinsaturadas	20 g
Poliinsaturadas	18 g
Colesterol	300 mg
Fibra	25 g

Los valores porcentuales se refieren a las calorías totales.



Cuadro 26-1 Reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares con mejorías pequeñas del estilo de vida: Nurses' Health Study

Prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares: cinco atributos que definen el riesgo bajo en el Nurses' Health Study

1. Dieta en el 40% superior de la población
   - Grasas buenas: baja en grasas saturadas y grasas trans, alta en grasa poliinsaturada, alta en aceite de pescado
   - Hidratos de carbono buenos: carga glucémica baja, alta en fibra (cereales integrales)
   - Alta en folatos (verduras, frutas)
2. Actualmente no fumadora
3. Consumo moderado de bebidas alcohólicas (1 copa en días alternos o diariamente)
4. Ejercicio habitual (0,5 h al día; p. ej., caminar 3 km)
5. IMC < 25 kg/m^2 (óptimo, < 21 kg/m^2)

Tres atributos de riesgo bajo*

1. Dieta correcta
2. No fumadora
3. Ejercicio habitual

Cuatro atributos de riesgo bajo†

1. Dieta correcta
2. No fumadora
3. Ejercicio habitual
4. IMC < 25 kg/m^2

Cinco atributos de riesgo bajo

Todos los anteriores, más consumo moderado de alcohol‡

*Con este estilo de vida, se pudo evitar el 51% de los episodios coronarios y accidentes cerebrovasculares, pero solo el 13% de las enfermeras lo practicaban.
†Con este estilo de vida, se pudo evitar el 60% de los episodios, pero solo el 7% de las enfermeras lo practicaban.
‡Con este estilo de vida, se pudo evitar el 74% de los episodios de enfermedad cardiovascular y el 82% de los episodios coronarios, pero solo el 3% de las enfermeras lo practicaban.
IMC, índice de masa corporal.
Modificado de Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, et al. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000;343:16-22.

TABLA 26-6 Gasto energético

ACTIVIDAD FÍSICA (DURANTE 1 H)	Peso corporal y calorías quemadas (kcal)			
	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg
Aeróbica, general	384	457	531	605
Baloncesto, tiros	266	317	368	419
Bolos	177	211	245	279
Limpieza, quitar el polvo	148	176	204	233
Ciclismo, 16-20 km/h	354	422	490	558
Jardinería	236	281	327	372
Correr, 1,6 km en 12 min	472	563	654	745
Correr, 1,6 km en 9 min	649	774	899	1.024
Correr, 1,6 km en 7 min	826	985	1.144	1.303
Estiramientos, hatha yoga	236	281	327	372
Nadar largos, estilo libre, despacio	413	493	572	651
Caminar, 5 km/h	195	232	270	307
Halterofilia, esfuerzo ligero	177	211	245	279

BIBLIOGRAFÍA

1. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. *Dietary Guidelines for Americans: 2010*, 7th ed, Washington, DC, 2010, U.S. Government Printing Office.
2. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010;121:586-613.
3. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;114:82-96.
4. He J, Ogden LG, Vupputuri S, et al. Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *JAMA* 1999;282:2027-2034.
5. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, et al. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000;343:16-22.
6. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992;12:911-919.
7. Sacks FM, Katan M. Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Am J Med* 2002;113(Suppl 9B): 13S-24S.
8. Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, et al. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:439-446.
9. Sacks FM, Campos H. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and cardiovascular disease: time to widen our view of the mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:398-400.
10. Appel LJ, Sacks FM, Carey V, et al. The effects of protein, fat and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart Randomized Trial. *JAMA* 2005;294: 2455-2464.
11. He J, Gu D, Wu X, et al. Effect of soybean protein on blood pressure. *Ann Intern Med* 2005;143: 1-9.
12. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1425-1432.
13. Jakobsen MU, Dethlefsen C, Joensen AM, et al. Intake of carbohydrates compared with intake of saturated fatty acids and risk of myocardial infarction: importance of the glycemic index. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1764-1768.
14. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. The effect of dietary patterns on blood pressure: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial. *N Engl J Med* 1997;11:1117-1124.
15. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344:3-10.
16. Bray GA, Vollmer WM, Sacks FM, et al. A further subgroup analysis of the effects of the DASH diet and three dietary sodium levels on blood pressure: results of the DASH-Sodium Trial. *Am J Cardiol* 2004;94:222-227.
17. Sacks FM, Campos H. Dietary therapy in hypertension. *N Engl J Med* 2010;362:2102-2112.
18. Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, et al. Effects on blood lipids of a blood pressure lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Clin Nutr* 2001;74: 80-89.
19. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002;287:2414-2423.
20. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation* 2011;123:2870-2891.
21. Howard BV, Van Horn L, Judith Hsia J, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655-666.
22. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 1990;336:129-133.
23. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, et al. Regular physical exercise and low-fat diet: effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992;86:1-11.
24. Ascherio A. Epidemiologic studies on dietary fats and coronary heart disease. *Am J Med* 2002;113(Suppl 9B):9S-12S.
25. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91: 502-509.
26. Micha R, Mozaffarian D. Saturated fat consumption and effects on cardiometabolic risk factors and coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a fresh look at the evidence. *Lipids* 2010;45:893-905.
27. Willett WC. *Nutritional epidemiology*, 2nd ed, New York, 1998, Oxford University Press.
28. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;7:e1000252.
29. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid–rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454-1459.
30. Baylin A, Kabagambe EK, Ascherio A, Spiegelman D, Campos H. Adipose tissue alpha-linolenic acid and nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rica. *Circulation* 2003;107: 1586-1591.
31. Kromhaut D, Giltay EJ, Gelejinse JM, Alpha Omega Trial Group. N-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-2026.
32. Campos H, Balin A, Willett WC. Alpha-linolenic acid and risk of nonfatal acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;118:339-345.
33. Petrova S, Dimitrov P, Willett WC, Campos H. The global availability of n-3 fatty acids. *Public Health Nutr* 2011;31:1-8.
34. Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S, et al. A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. *Circulation* 1969;40(Suppl II):II1-II63.
35. Leren P. The Olso Diet-Heart Study: eleven-year report. *Circulation* 1970;42:935-942.
36. Turpeinen O, Karvonen MJ, Pekkarinen M, et al. Dietary prevention of coronary heart disease: the Finnish Mental Hospital Study. *Int J Epidemiol* 1979;8:99-118.
37. Controlled trial of soy-bean oil in myocardial infarction. *Lancet* 1968;ii:693-700.
38. Rudel LL, Parks JS, Hedrick CC, et al. Lipoprotein and cholesterol metabolism in diet-induced coronary artery atherosclerosis in primates: role of cholesterol and fatty acids. *Prog Lipid Res* 1998;37:353-370.
39. Kang JX, Leaf A. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids on the contraction of neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:9886-9890.
40. Keys A. *Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease*, Cambridge, MA, 1980, Harvard University Press.
41. DeSouza RJ, Swain JF, Appel LJ, Sacks FM. Alternatives for macronutrient intake and chronic disease: a comparison of OmniHeart diets with popular diets and with dietary recommendations. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1-11.
42. Swain JF, McCarron PB, Hamilton EF, Sacks FM, Appel LJ. Characteristics of the dietary patterns tested in the Optimal Macronutrient Intake Trial to Prevent Heart Disease (Omni Heart): options for a heart-healthy diet. *J Am Diet Assoc* 2008;108:257-265.
43. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006;296:1885-1899.
44. Leon H, Shibata MC, Sivakumaran S, et al. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *Br Med J* 2008;337:a2931.
45. Wang C, Harris WS, Chung M, et al. n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not α-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006;84:5-17.
46. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2:757-761.
47. GISSI-Prevention Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-455.
48. Yokoyama M. Effects of eicosapentaenoic acid (EPA) on major cardiovascular events in hypercholesterolemic patients: the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). Presented at the American Heart Association Scientific Sessions, November 14, 2005.
49. Raitt MH, Connor WE, Morris C, et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:2884-2891.
50. Leaf A, Albert CM, Josephson M, Fatty Acid Antiarrhythmia Trial Investigators. et al. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005;112:2762-2768.
51. Brouwer IA, Raitt MH, Dullemeijer C, et al. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia in three studies in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur Heart J* 2009;30: 820-826.
52. Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, Naccarelli GV, Pratt CM. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2363-2372.
53. Centers for Disease Control and Prevention. Vital Signs: State-specific Obesity Prevalence among Adults—United States, 2009. MMWR. Available at http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm59e0803a1.htm#tab.
54. Ogden CL, Carroll MD. Prevalence of Overweight, Obesity, and Extreme Obesity Among Adults: United States, Trends 1976-1980 through 2007-2008. Centers for Disease Control and Prevention Health-E Stats.
55. Finkelstein EA, Trogdon JG, Cohen JW, Dietz W. Annual medical spending attributable to obesity: payer- and service-specific estimates. *Health Aff (Millwood)* 2009;28(5): w822-w831.
56. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360(9):859-873.
57. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, for the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-241.
58. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:147-157.
59. Wing RR, Look Ahead Research Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look Ahead trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566-1575.
60. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med* 2011;364:2392-2404.



61. Pi-Sunyer FX, et al. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: the Evidence Report. *NIH Publication No. 98-4083*, Washington, DC, Sept 1998, National Institutes of Health.
62. Prochaska JO, Velicer WF. The transtheoretical model of health behavior change. *Am J Health Promot* 1997;12(1):38-48.
63. Frankenfield D, Roth-Yousey L, Compher C, Evidence Analysis Working Group. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy nonobese and obese adults: a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2005;105(5):775-789.
64. Zello GA. Dietary reference intakes for the macronutrients and energy: considerations for physical activity. *Appl Physiol Nutr Metab* 2006;31:74-79.
65. National Heart, Lung, and Blood Institute. Diseases and Conditions Index. What is Physical Activity? Accessed 2011 Apr 25 at www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/phys/phys_what.html.
66. Haskell WL, Lee I, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendations for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007;3908:1423-1434.
67. Adapted from activity list accessed 2011 Apr 26 at www.nutristrategy.com/activitylist4.htm.
68. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, et al. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000;343:16-22.

CAPÍTULO 27 Otras medidas para la hipercolesterolemia intensa

Bruce R. Gordon y Lisa Cooper Hudgins

Un pequeño subgrupo de pacientes con hipercolesterolemia no presenta una respuesta hipolipemiante adecuada cuando utilizan dieta y tratamiento farmacológico en sus niveles máximos, y debe plantearse en ellos un tratamiento adicional para acercarse tanto como sea posible a los objetivos terapéuticos del National Cholesterol Education Program (NCEP). El desarrollo de clases nuevas de fármacos modificadores de los lípidos debe aumentar el número de pacientes que consiguen sus objetivos lipídicos. La mayoría de los candidatos al tratamiento que necesitan algo más que dieta y fármacos son pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF), incluidos todos los sujetos con HF homocigota o con HF heterocigota que no alcanzan los objetivos del NCEP.

Las opciones terapéuticas tradicionales utilizadas solas o en combinación consisten en plasmaféresis, aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (ALDL) o cirugía con derivación portocava, trasplante de hígado y derivación ileal parcial (DIP). La plasmaféresis es un procedimiento extracorpóreo inespecífico que extrae de la sangre todas las proteínas plasmáticas, incluidas las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Otro método mejor que reduce específicamente el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en esos pacientes es la ALDL, que puede realizarse mediante adsorción con sulfato de dextrano-celulosa, inmunoadsorción, precipitación extracorpórea inducida por heparina (que se conoce como HELP) y perfusión a través de columnas compatibles con sangre total. Mediante ALDL semanales o quincenales se consigue un descenso promediado en el tiempo de las LDL del 40 al 50%. La Food and Drug Administration (FDA) de los EE. UU. ha aprobado la ALDL para aquellos casos que, a pesar de la dieta y el tratamiento farmacológico máximos tolerados, tienen un LDL-C mayor de 300 mg/dl sin enfermedad arterial coronaria (EAC) o mayor de 200 mg/dl con EAC. En EE. UU. se comercializan sistemas que utilizan la adsorción con sulfato de dextrano-celulosa, como el Liposorber System (y el HELP Plasmat Futura System). El margen entre la concentración de LDL-C aprobada por la FDA para comenzar la ALDL y la establecida como objetivo clínico se ha ampliado y las directrices más modernas indican un LDL-C objetivo de 70 mg/dl o menor en muchos sujetos con EAC.

Los procedimientos quirúrgicos utilizados para reducir el LDL-C son más invasivos que la ALDL, y su uso debe considerarse si esta última no consigue un descenso adecuado del LDL-C o si es técnicamente difícil de realizar. Se ha utilizado la derivación portocava para conseguir reducir el LDL-C aproximadamente en un 40% en pacientes con HF homocigota, pero existen dudas sobre las complicaciones hepáticas y endocrinas a largo plazo que han limitado su utilidad. Con el trasplante de hígado se pueden conseguir concentraciones de LDL-C casi normales, pero se asocia a la necesidad de tratamiento inmunodepresor a largo plazo, si bien las mejoras introducidas en las técnicas quirúrgicas y los tratamientos inmunodepresores lo han convertido en una opción cada vez más atractiva. La DIP ha frenado la progresión de EAC, pero se asocia a una morbilidad apreciable y no es adecuada para pacientes con HF homocigota y la transferencia génica no ha tenido éxito en un pequeño número de pacientes, y en estos momentos no es una opción terapéutica, mientras que la ALDL es útil en pacientes con hipercolesterolemia resistente y EAC, y es el tratamiento de elección en pacientes que necesitan otro tratamiento además de dieta y fármacos. La rapidez con que consigue la mejoría clínica hace pensar en otros mecanismos además de la regresión de la placa. Los sistemas compatibles con sangre total para ALDL son más sencillos de utilizar que la ALDL estándar y han sido muy utilizados en Europa, pero no se han introducido en EE. UU.

Definición de la población objetivo

Como el tratamiento no dietético y no farmacológico utilizado para la hipercolesterolemia entraña un gran compromiso para el paciente y para la comunidad médica, y en algunos casos también implica un riesgo importante, es necesario aplicar directrices claras para utilizar este tratamiento. Todos los pacientes deben aplicar cambios terapéuticos en su estilo de vida (CTEV) y recibir tratamiento con la combinación máxima de fármacos hipolipemiantes que incluya, según tolerancia, un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, una resina secuestradora de ácidos biliares y ácido nicotínico. La utilidad de la ecetimiba en esta población no está tan clara, pero se ha seguido utilizando ante la falta de alternativas mejores. Algunos pacientes también recibirán tratamientos farmacológicos experimentales prometedores como mipomersen, un fármaco antisentido para la apolipoproteína B (ApoB).[1] Los criterios utilizados para el tratamiento adicional deben incluir el grado de elevación del LDL-C y la presencia de EAC o de varios factores de riesgo de EAC. Como ya hemos comentado, la FDA ha aprobado la ALDL para el tratamiento de pacientes con EAC y LDL-C mayor de 200 mg/dl o pacientes sin EAC pero con un LDL-C mayor de 300 mg/dl. Las personas con triglicéridos muy elevados o con causas secundarias de hipercolesterolemia no son candidatas en general para recibir los tratamientos que se describen en este capítulo.

Descripción de la población de pacientes

Hipercolesterolemia familiar homocigota

La indicación más clara para el tratamiento no dietético y no farmacológico es la de pacientes con HF homocigota. La forma clásica de este trastorno se debe a la herencia de dos genes mutantes en el locus del receptor de LDL, con una expresión clínica de aproximadamente una

persona cada millón de habitantes. El defecto funcional de este receptor provoca una elevación muy importante de la concentración plasmática del LDL-C, que normalmente es mayor de 500 mg/dl, pero puede llegar hasta los 1.000 mg/dl.[2] Las concentraciones de colesterol en las HDL (HDL-C) tienden a ser mucho menores de lo normal. Las características clínicas incluyen la presencia de xantomas, enfermedad grave de la raíz aórtica que incluye la estenosis aórtica e inicio prematuro de la EAC. La angina de pecho, el infarto de miocardio (IM) o la muerte súbita se presentan con frecuencia entre los 5 y los 20 años de edad. Mabuchi et al.[3] siguieron a 10 pacientes con HF homocigota durante un período de aproximadamente 14 años. Durante ese tiempo, seis de los pacientes fallecieron por muerte súbita o insuficiencia cardíaca a una edad media de 26 años. En pacientes de Sudáfrica se describen observaciones parecidas.[4]

La intensidad de la expresión clínica depende en mayor medida del porcentaje de receptores funcionantes de LDL. En el estudio de Goldstein y Brown[5] de 57 homocigotos, más de una cuarta parte de los pacientes sin receptores falleció antes de 25 años en comparación con 1 de 26 sujetos con actividad residual del receptor de LDL. Debido al riesgo muy alto de EAC prematura y a la mala respuesta a la dieta y al tratamiento farmacológico, todos los pacientes con HF homocigota necesitan un tratamiento alternativo. Es posible que algunas personas que fenotípicamente parecen tener una HF homocigota tengan un gen que expresa una ApoB defectuosa, lo que hará que disminuya la eliminación del LDL-C.

Pacientes con colesterol de las lipoproteínas de baja densidad mayor de 200 mg/dl y enfermedad arterial coronaria

La mayoría de los pacientes de este grupo tendrá una forma heterocigota de HF. Este trastorno tiene una prevalencia de aproximadamente 1 de cada 500 personas y normalmente se manifiesta por la aparición de la EAC prematura hacia los 40 años de vida en los hombres y los 50 en las mujeres. Otros defectos en el receptor de LDL y una estructura defectuosa de la ApoB con unión también defectuosa al receptor provocan síndromes clínicamente similares. La presencia de EAC y LDL-C elevado aumenta mucho el riesgo de episodios coronarios en el futuro, por lo que es necesario un control intensivo del LDL-C en los pacientes con EAC. La tasa de reinfarto calculada a partir de siete estudios de prevención secundaria revisados por Pekkanen et al.[6] fue de aproximadamente el 6% anual en comparación con una tasa del 1 al 2% de primer infarto en cuatro estudios de prevención primaria. En los estudios realizados en pacientes con hipercolesterolemia importante[7,8] se ha descrito la regresión o una tasa menor de progresión de las lesiones coronarias cuando se reduce el LDL-C elevado con dieta y fármacos. Si unimos estos resultados a los resultados excelentes obtenidos en estudios con estatinas, se puede recomendar con cierta fiabilidad el empleo del tratamiento intensivo en sujetos con HF para alcanzar los objetivos de LDL-C establecidos por el NCEP.

Pacientes con colesterol de las lipoproteínas de baja densidad mayor de 300 mg/dl sin enfermedad arterial coronaria

La decisión de utilizar un tratamiento no dietético y no farmacológico para la prevención primaria en adultos asintomáticos no es nunca tan fácil como lo es en los pacientes homocigotos. El riesgo de EAC prematura es más evidente en pacientes con HF debida a la presencia de concentraciones elevadas de LDL-C durante toda la vida. Además, la presencia de factores de riesgo distintos del LDL-C ayuda a determinar qué pacientes tienen más probabilidades de desarrollar EAC, por ejemplo, se sabe que la concentración de lipoproteína A [Lp(a)] mayor de 20 mg/dl es un factor de riesgo independiente en pacientes con HF.[9,10] La utilización de procedimientos no invasivos para la detección sistemática de la EAC, como la cuantificación de calcio en la arteria coronaria, aporta más información para determinar si los pacientes con LDL-C elevado desarrollarán una enfermedad clínicamente significativa.[11]

Según las directrices actuales de la FDA, es razonable considerar el tratamiento no dietético y no farmacológico para la prevención primaria en pacientes con LDL-C mayor de 300 mg/dl a pesar de la dieta y el tratamiento hipolipemiante máximos tolerados.

Tratamientos extracorpóreos de la hipercolesterolemia intensa

La primera publicación sobre el intercambio de plasma en la HF se debió a Gennes et al.[12] en 1967. En 1975 Thompson et al.[13] describieron la utilización de la plasmaféresis con un separador de células automático en pacientes con HF homocigota. Se ha demostrado que la plasmaféresis mejora la supervivencia de los pacientes homocigotos tratados en comparación con sus hermanos no tratados de control.[14]

La falta de selectividad de la plasmaféresis llevó al desarrollo de la ALDL para la extracción específica de la sangre de las lipoproteínas que contienen ApoB. El uso y la aceptación clínica de este procedimiento han aumentado en todo el mundo, incluida su aprobación en 1996 por la FDA, y es más útil en pacientes que responden mal a la dieta y al tratamiento farmacológico hipolipemiante por intolerancia al fármaco o por una concentración inicial del LDL-C excesivamente alta. La extracción específica de las lipoproteínas que contienen ApoB con cuentas de heparina-agarosa fue descrita por primera vez en 1976 por Lupien et al.[15] Para la ALDL se utilizan la HELP,[16] columnas que contienen anticuerpos inmovilizados frente a las LDL[17] y columnas que contienen sulfato de dextrano-celulosa.[18,19] Se han desarrollado técnicas con una o dos columnas para sistemas compatibles de sangre total que utilizan un gel de poliacrilato modificado[20] o sulfato de dextrano[21] y que se comercializan fuera de EE. UU.

ALDL con LDL-C y Lp(a) más bajos. Se ha desarrollado un sistema de inmunoadsorción que se dirige específicamente a la Lp(a) para pacientes en los que la Lp(a) elevada es el problema principal, pero su uso no está muy extendido.

Aspectos técnicos

Por fortuna, el acceso venoso desde una vena de la fosa antecubital suele ser suficiente para la ALDL debido a que se necesitan tasas de flujo sanguíneo más bajas (50 a 100 ml/min) en comparación con la hemodiálisis (400 ml/min). Si este acceso no proporciona el flujo sanguíneo suficiente, puede ser necesario implantar un catéter, una fístula o un injerto.

En todos los procedimientos extracorpóreos se necesita alguna forma de anticoagulación. La heparina y el ácido citrato dextrosa (ACD) son los anticoagulantes más utilizados en los tratamientos extracorpóreos. La primera se utiliza normalmente en los procedimientos extracorpóreos que implican el uso de una membrana para separar la sangre total en plasma y células o en un sistema compatible con sangre total. Normalmente se administra una inyección i.v. rápida de heparina de aproximadamente 30 a 60 U/kg, seguida por la infusión continua de aproximadamente 1.000 U/h. Por su parte, el ACD tiene la ventaja del metabolismo rápido y produce un escaso efecto residual después del procedimiento. Los efectos secundarios de la administración de ACD comprenden síntomas de hipocalcemia, que pueden incluir hormigueos en la zona peribucal, hipotensión o, más raramente, tetania.

La mayoría de las formas de ALDL requiere la separación de la sangre en células y plasma antes de que se procese el plasma para extraer específicamente las lipoproteínas que contienen ApoB, pero los sistemas compatibles con sangre total utilizan la adsorción directa de las lipoproteínas en columnas y, por tanto, eliminan el requisito de la separación de células. En cuanto a los sistemas que requieren separación de células, se utiliza una membrana o una centrífuga para separar la sangre en plasma y elementos celulares. La separación de la sangre mediante una membrana es un procedimiento más sencillo y requiere menos volumen extracorpóreo, pero es menos eficiente que las técnicas con centrifugación.

La mayoría de los pacientes recibe tratamiento con ALDL con una frecuencia aproximada de cada 2 semanas, basada en el rebote del LDL-C y en la observación de que la mayoría de los casos prefiere no recibir tratamiento más a menudo. Con esta frecuencia de tratamiento se consigue habitualmente una reducción escalonada del LDL-C que había antes del tratamiento, hasta que se alcanza de nuevo una meseta.

La reducción de colesterol se puede cuantificar midiendo el resultado mediante el descenso agudo o promediado en el tiempo (fig. 27-1). El descenso agudo es la diferencia entre los valores lipídicos previos y posteriores al procedimiento como porcentaje del valor inicial, y depende de la cantidad de plasma o de sangre procesada durante un solo tratamiento. Los procedimientos de ALDL procesan 1,5 a 2 vo-

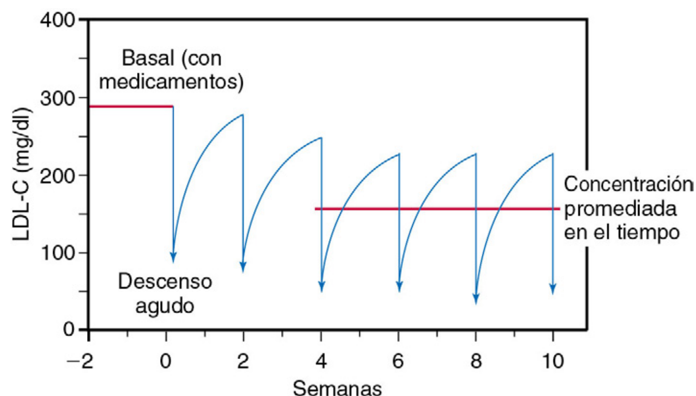


FIGURA 27-1 Descenso del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad *(LDL-C)* agudo y promediado en el tiempo tras tratamientos de aféresis de las LDL. El descenso agudo es la diferencia en las concentraciones medidas antes y después del tratamiento, como porcentaje del valor previo al tratamiento. La concentración promediada en el tiempo está determinada por la medición de un «rebote» después del tratamiento.

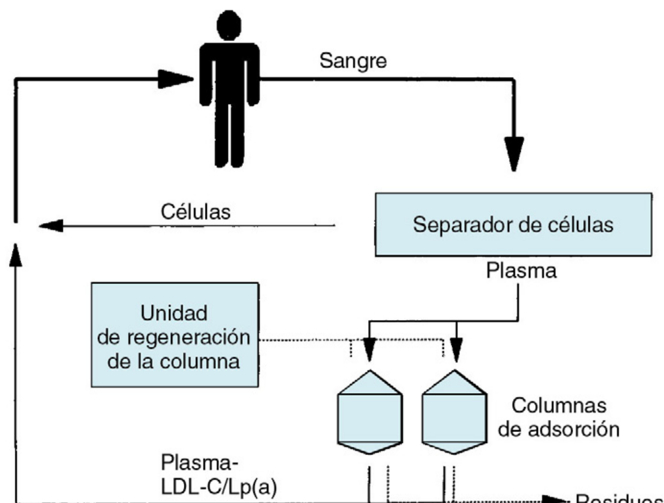


FIGURA 27-2 Representación esquemática de los sistemas de aféresis con sulfato de dextrano-celulosa e inmunoadsorción de las lipoproteínas de baja densidad *(LDL)*. *Lp(a),* lipoproteína A.

lúmenes de plasma o sangre y reducen las concentraciones de LDL-C a corto plazo entre un 70 a un 80%. Con un flujo sanguíneo de 50 a 80 ml/min se tarda aproximadamente 3 h en procesar ese volumen de plasma o sangre.

Aunque el descenso agudo es útil para determinar la eficiencia del tratamiento, el valor de los parámetros lipídicos promediado en el tiempo es un indicador mejor de la cantidad de lípidos a la que han estado expuestas las arterias del paciente durante un período de tiempo prolongado. El descenso promediado en el tiempo está relacionado con la frecuencia del tratamiento y con la tasa de rebote. La cuantía de los lípidos promediada en el tiempo se calcula por la fórmula 0,73 (pre-LDL-C/pos-LDL-C) más pos-LDL-C, o puede determinarse directamente midiendo el LDL-C el día siguiente a un tratamiento. El descenso del LDL-C promediado en el tiempo suele oscilar habitualmente entre el 40 y el 50%.

La ALDL parece mantener o incrementar las concentraciones de HDL-C en el tiempo.[22] El mecanismo por el que ejerce este efecto es desconocido, pero el incremento del HDL-C es más frecuente en personas con HF homocigota. Por el contrario, la plasmaféresis reduce el HDL-C a través de la depleción inespecífica de todos los componentes del plasma, incluido el HDL-C.

AFÉRESIS DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD MEDIANTE COLUMNAS DE SULFATO DE DEXTRANO-CELULOSA

La combinación de sulfato de dextrano-celulosa se une selectivamente a las lipoproteínas que contienen ApoB por un proceso de atracción de las cargas. Estas columnas se suministraban inicialmente como columnas con sulfato de dextrano-celulosa únicas, de gran tamaño y no regenerables, que podía acoplarse a cualquier separador de células. Su escasa capacidad de unión a las LDL dio lugar al desarrollo de columnas duales regenerables en un sistema que incluía un separador de células principales de fibra hueca (fig. 27-2). El plasma se perfunde de forma alternante en cada columna de 150 ml, lo que permite regenerar la columna que queda fuera del proceso utilizando una solución hipertónica de cloruro de sodio. El proceso se controla desde un ordenador. El plasma vuelve a combinarse con las células después de atravesar la columna adsorbente y es devuelto al paciente. La ventaja de este sistema es una capacidad de unión a las LDL prácticamente ilimitada como consecuencia de la regeneración de las columnas durante su uso, pero son desechadas después de cada tratamiento.

AFÉRESIS DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD MEDIANTE COLUMNAS DE INMUNOADSORCIÓN

La inmunoadsorción como método de ALDL se ha usado en terapéutica durante aproximadamente 25 años. Para ello, se inmovilizan anticuerpos policlonales monoespecíficos o monoclonales en un soporte, normalmente cuentas de sefarosa, con el que se rellenan las columnas de cristal. Cada paciente utiliza dos columnas, que se reutilizan durante cada procedimiento y entre un procedimiento y el siguiente debido a su coste. La regeneración de las columnas mientras se utilizan está controlada por una unidad de regeneración de columnas (v. fig. 27-2). Normalmente, se eluyen con una solución ácida, se neutralizan con una solución tamponada y después se aclaran con solución salina. El procedimiento requiere el almacenamiento de las columnas entre los tratamientos. Se extraen todas las lipoproteínas que contienen ApoB: LDL, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y Lp(a). Al utilizarse muchas veces, es necesario revisar las columnas porque pueden perder su actividad después de varios meses. Además, se ha demostrado la sensibilización del paciente ante pequeñas cantidades del anticuerpo desprendido.[23] El requisito de su almacenamiento entre usos resulta una molestia, por lo que la ALDL con inmunoadsorción se utiliza con menor frecuencia que los demás métodos que se describen en este capítulo. Una variante de esta técnica elimina principalmente la Lp(a) circulante cuando se piensa que sus concentraciones elevadas son el problema principal.

AFÉRESIS DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD MEDIANTE PRECIPITACIÓN EXTRACORPÓREA DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD INDUCIDA POR HEPARINA

La ALDL mediante HELP elimina específicamente las LDL, VLDL y Lp(a), a la vez que afecta escasamente a las HDL. La HELP difiere de otros procedimientos en que elimina una cantidad muy importante de fibrinógeno. La técnica se basa en la precipitación de LDL y de otras lipoproteínas β de carga positiva cuando se añade heparina a un pH apenas mayor de 5 (fig. 27-3). Hay algunas otras proteínas plasmáticas que precipitan en cierto grado con heparina, principalmente el fibrinógeno. A través de una columna de intercambio aniónico se elimina el exceso de heparina y el plasma se trata mediante diálisis con bicarbonato y ultrafiltración para que el pH vuelva a la normalidad y para eliminar el exceso de líquido. Un microprocesador controla todo el proceso.

AFÉRESIS DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD MEDIANTE SISTEMAS COMPATIBLES CON SANGRE TOTAL

El posible ahorro de costes y la sencillez de su uso hacen que el sistema compatible con sangre total sea una opción muy atractiva para la realización de la ALDL. Dos sistemas son los más utilizados: el sistema DALI y el Liposorber-D (fig. 27-4). En la tabla 27-1 se presenta una comparación entre los sistemas compatibles con sangre total y las técnicas clásicas para realizar ALDL. El sistema DALI utiliza un gel de poliacrilato modificado inmovilizado en un soporte sólido, de tal manera que la

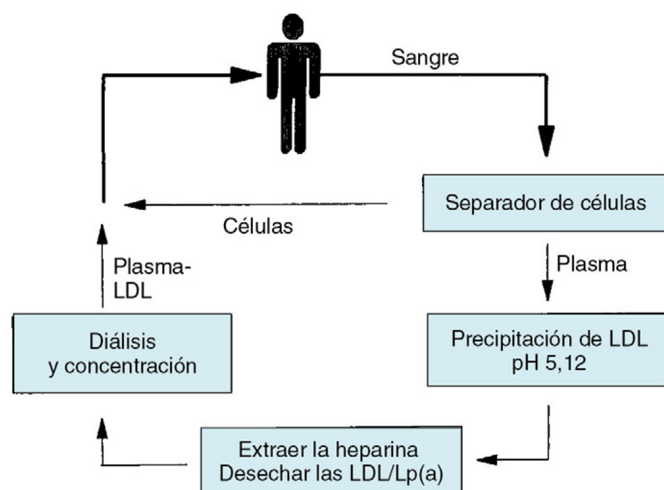


FIGURA 27-3 Representación esquemática del sistema de aféresis con precipitación extracorpórea de las lipoproteínas de baja densidad *(LDL)* inducida por heparina *(HELP)*. *Lp(a),* lipoproteína A.

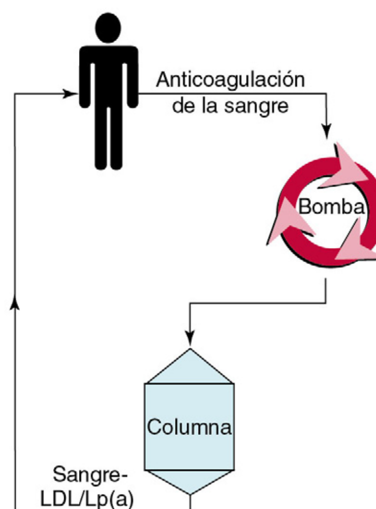


FIGURA 27-4 Representación esquemática de la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad *(LDL)* en sangre total. *Lp(a),* lipoproteína A.

TABLA 27-1 Comparación de los métodos de aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL)

FACTOR	DALI	LIPOSORBER-D	LIPOSORBER	INMUNOADSORCIÓN	HELP
Tiempo de preparación (aproximado)	30 min	30 min	60 min	60 min	60 min
Reutilizable	No	No	No	Sí	No
Plasma/sangre	Sangre total	Sangre total	Plasma	Plasma	Plasma
Principio	Poliacrilato	Sulfato de dextrano	Sulfato de dextrano	Anticuerpos	Precipitación con heparina

DALI, adsorción directa de lipoproteínas; *HELP,* precipitación extracorpórea inducida por heparina; *Inmunoadsorción,* aféresis de LDL con columnas que contienen anticuerpos inmovilizadas en un soporte; *Liposorber,* sistema de columna con sulfato de dextrano-celulosa; *Liposorber-D,* sistema de perfusión de sangre total con sulfato de dextrano.

unión de la ApoB está mediada por una interacción electrostática entre las cargas positivas de la ApoB y las estructuras de hidratos de carbono de carga negativa del gel polianiónico. El sistema Liposorber-D se basa en la unión de lipoproteínas que contienen ApoB al sulfato de dextrano. La matriz se ha modificado para permitir la interacción segura entre la sangre total y la columna.

La descripción del procedimiento original DALI en un estudio de dos centros[20] se refería a 12 pacientes hipercolesterolémicos tratados una vez con columnas que contenían 480 ml de gel de poliacrilato. No se observaron efectos secundarios. En otro estudio de seguimiento se describió la utilización de esta tecnología para el tratamiento de tres pacientes hipercolesterolémicos con ateroesclerosis.[24] La reducción aguda de los lípidos fue del 66% en el caso del LDL-C, del 63% para la Lp(a) y del 29% para los triglicéridos. La reducción de las HDL y del fibrinógeno fue mínima, no se observaron episodios adversos clínicamente significativos y las modificaciones de los parámetros bioquímicos y hematológicos fueron pequeñas. Los autores indicaron que el tiempo de preparación para el procedimiento fue de solo 30 min, frente a 1 h o más para otras formas de ALDL. La experiencia clínica con 10 pacientes tratados con el sistema Liposorber-D[21] demostró una reducción del colesterol en las LDL del 62% y no se observaron efectos secundarios importantes. Recientemente se ha probado un sistema de doble columna para sangre total,[25] demostrándose que tenía una capacidad mayor para reducir el LDL-C a corto plazo en comparación con la técnica de una sola columna (79,7 frente a 68,2%).

Riesgos de la aféresis de lipoproteínas de baja densidad

Las reacciones adversas derivadas de la ALDL han sido pocas. El volumen extracorpóreo que se maneja es bien tolerado, incluso en pacientes con EAC grave y en niños de tan solo 3 años.[26] La hipotensión que provoca la infusión de solución salina se presenta en menos del 5% de los tratamientos y los efectos secundarios poco frecuentes consisten en angina, hemólisis y reacciones alérgicas o anafilácticas. En los tratamientos por inmunoadsorción, las causas posibles de reacciones adversas son la activación del complemento y la sensibilización del paciente a los componentes de la columna. Se ha descrito una reacción anafilactoide durante la ALDL con sulfato de dextrano en pacientes que tomaban inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (ECA).[27] El mecanismo está relacionado con la liberación de bradicinina durante la ALDL con el descenso simultáneo de la degradación de cininas por los inhibidores de la ECA. El sistema DALI también activa el sistema calicreína-cinina. El mejor abordaje consiste en cambiar estos fármacos en el tratamiento de los pacientes por bloqueantes del receptor de angiotensina II antes de comenzar la ALDL. El tratamiento con ALDL mediante inmunoadsorción o con el sistema HELP no se asocia a este problema clínico. En cuanto a los sistemas que utilizan columnas compatibles con sangre total, se desconocen los efectos a largo plazo de las interacciones de la sangre total con la columna, como la activación celular.

Beneficios de la aféresis de lipoproteínas de baja densidad

Se ha demostrado la regresión de los xantomas tendinosos y la mejoría de la EAC en pacientes con hipercolesterolemia intensa cuando se reduce el LDL-C utilizando los protocolos de ALDL. En el LDL Apheresis Regression Study (LARS)[28] se encontraron signos angiográficos de regresión de la EAC en 10 de 30 pacientes tratados con ALDL y fármacos hipolipemiantes a pesar de que la concentración inicial de las LDL era de 311 mg/dl. El HELP-LDL Apheresis Multicenter Study[29] era una investigación a 2 años en 51 pacientes tratados semanalmente con

ALDL y con fármacos hipolipemiantes. El análisis informatizado de las angiografías pareadas de 33 pacientes evaluables demostró la regresión de las lesiones en 23 de ellos, con pequeñas modificaciones en 1 y progresión en los 9 casos restantes. El German Multicenter LDL Apheresis Trial[30] fue un estudio prospectivo a 3 años en cuatro centros con 32 pacientes con HF. Al final del estudio habían mejorado los síntomas en todos los pacientes que tenían EAC sintomática. Se demostró la mejoría de la prueba de esfuerzo con electrocardiograma (ECG) en 17 casos. El análisis de las angiografías pareadas no demostró la regresión de la enfermedad, si bien se observó su progresión definitiva solo en cinco casos a lo largo de 3 años.

Un estudio importante fue el LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS), un estudio prospectivo a 2 años, aleatorizado y monocéntrico en varones con hipercolesterolemia y EAC[31] en el que se demostró que la adición de ALDL cada 2 semanas al tratamiento con simvastatina mejoraba la perfusión regional del miocardio y disminuía la isquemia miocárdica. Es interesante mencionar que las modificaciones observadas en las angiografías coronarias fueron pequeñas. En este estudio también se demostró la mejoría de la enfermedad vascular periférica, utilizando técnicas estandarizadas como la ecografía en modo B.

Los estudios mediante ecografía intravascular demuestran que la angiografía puede pasar por alto las modificaciones que se producen en la pared del vaso sanguíneo y no en su luz. En el Low-Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART) se usó la ecografía intravascular para comparar la modificación de la EAC en 18 pacientes con HF aleatorizados durante 1 año para recibir tratamiento farmacológico o ALDL combinada con el tratamiento farmacológico.[32] En los pacientes que recibieron la ALDL más los fármacos se apreciaron modificaciones favorables del diámetro luminal mínimo de la arteria coronaria y de la carga de la placa en comparación con los que recibieron fármacos solos. La ALDL con el sistema Liposorber disminuyó la tasa de reestenosis en pacientes con concentraciones elevadas de Lp(a) que se habían sometido a una angioplastia coronaria.[33]

En un estudio multicéntrico efectuado en EE. UU. se demostró la capacidad de la ALDL de disminuir el número de episodios clínicos en pacientes con EAC.[34] La tasa de episodios clínicos por 1.000 pacientes-mes disminuyó de 9,14 en el período de 5 años previo al inicio de la ALDL a 4,72 durante el período de la ALDL ($P = 0{,}037$). Al analizar los datos del registro de ALDL de EE. UU. se confirmó, en el momento de la aprobación de la ALDL por la FDA, el descenso de los episodios clínicos en un número mayor de pacientes. En 1998, Mabuchi et al.[35] describieron los datos a largo plazo de un estudio de 130 pacientes heterocigotos con HF con EAC, en los que la ALDL combinada con tratamiento farmacológico redujo los episodios coronarios durante un período de 6 años. La tasa de episodios coronarios en el grupo de ALDL más fármaco (n = 87) fue del 10% en comparación con el 36% en el grupo que recibió solo el fármaco (n = 43).

Beneficios de la aféresis de lipoproteínas de baja densidad, además de reducir las lipoproteínas de baja densidad

La rapidez de las respuestas clínicas en algunos pacientes que reciben ALDL indica que este procedimiento tiene otros efectos, además del descenso de las LDL y de la regresión de la placa. Hay varios mecanismos que pueden contribuir a esta observación, como son el descenso de la viscosidad de la sangre cuando mejora la reología sanguínea[36] y la regulación negativa de las moléculas de adhesión de los leucocitos y el endotelio.[37] Tamai et al.[38] midieron el flujo sanguíneo en el antebrazo mientras se infundía acetilcolina antes y después de una sola sesión de ALDL, y se demostró que las respuestas de vasodilatación habían aumentado significativamente. La reducción de las LDL y de las LDL oxidadas se correlacionó con el incremento de la vasodilatación inducida por acetilcolina.

Aféresis de las lipoproteínas de baja densidad: fracaso del tratamiento de pacientes que pueden beneficiarse

En EE. UU., la ALDL está disponible en aproximadamente 70 centros que atienden a unos 325 pacientes, una parte mínima de la población de pacientes candidatos. Los motivos de la falta de penetración de este tratamiento comprenden su complejidad, el coste y el tiempo necesario. Se espera que las iniciativas que pretenden establecer un registro de pacientes con HF ayuden a solucionar este problema.

Procedimientos quirúrgicos

Derivación portocava

En 1963 se utilizó una derivación portocava para tratar a un niño con glucogenosis.[39] La observación de Starzl et al. de que la hiperlipemia de pacientes con glucogenosis mejoraba con la derivación portocava[40] sentó las bases para utilizar este procedimiento desde 1973 para tratar varias formas de hipercolesterolemia.[41] La mayoría de los casos descritos eran pacientes con HF homocigota,[42-44] aunque también se han descrito muy pocos casos de HF heterocigota grave.

TÉCNICA

Con la excepción de los primeros procedimientos, en todos los casos se realizan anastomosis portocavas terminolaterales en las que se secciona la vena porta y se conecta mediante suturas con la vena cava inferior suprarrenalmente, haciendo que la sangre portal evite por completo el hígado (fig. 27-5). Este órgano conserva el flujo arterial a través de la arteria hepática.

DESCENSO DEL COLESTEROL

En la tabla 27-2 se muestra el descenso constante e importante del colesterol total y del LDL-C en 17 pacientes con receptores de LDL negativos. Nueve de ellos procedían de la serie de Starzl[43] y ocho fueron tratados en nuestro centro. La cirugía de derivación se realizó en cuatro de ellos en la Universidad de Pittsburgh y los estudios metabólicos se efectuaron en la Universidad Rockefeller. Todos los casos, excepto uno, consiguieron una reducción del 25%. La concentración de colesterol alcanzó un nivel estable aproximadamente 6 meses después y se mantuvo en todos los pacientes durante el período de seguimiento (4 meses a 27 años), sin signos de cierre de la derivación. Las concentraciones de las HDL aumentaron en todos los sujetos de nuestra serie (media del 36%), pero la respuesta fue más variable en la serie de Starzl. Las concentraciones de triglicéridos, habitualmente normales en esta enfermedad, disminuyeron en todos los casos salvo en uno. Dos pacientes con HF heterocigota descritos por Starzl et al.[43] tuvieron una respuesta lipídica parecida a la derivación portocava. El éxito fue menor cuando la derivación no era totalmente permeable o cuando no se ligaron completamente los vasos colaterales durante la cirugía.[44]

El efecto hipocolesterolemiante coincide con un importante descenso de la síntesis de colesterol, ácidos biliares y ApoB de las LDL y con la disminución del tamaño de la reserva de colesterol.[45,46] La absorción

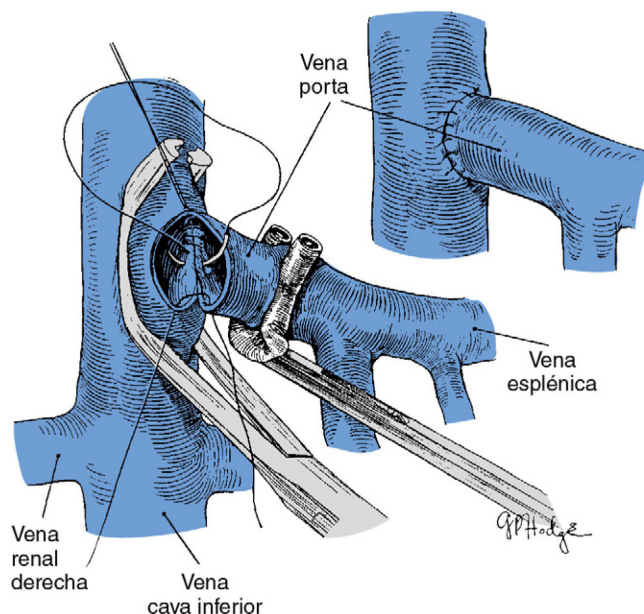


FIGURA 27-5 Derivación portocava terminolateral. *(Tomado de Zuidema GD, Cameron JL, Zeppa R. Portal hypertension. En Nora PF, editor:* Operative surgery: principles and techniques. *1980, Philadelphia, Lea & Febiger, p 694.)*

TABLA 27-2 Efecto de la cirugía de derivación portocava en los perfiles lipídicos en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota

	Variación media, % (intervalo)			
	STARZL		ROGOSIN INSTITUTE	
Colesterol total	−37	(−23 a −55)	−42	(−31 a −50)
Colesterol LDL	−36	(−21 a −44)	−43	(−36 a −50)
Colesterol HDL	−22	(−66 a +26)	+36	(+15 a +50)
Triglicéridos	−19	(−63 a +80)	−35	(−12 a −63)

Los datos se obtuvieron en 17 pacientes con receptores de LDL negativos antes y al menos 4 meses después de la derivación, realizada entre los 2 y los 21 años; nueve pacientes se describen en Starzl TE, Chase HP, Ahrens EH Jr, et al. Portacaval shunt in patients with familial hypercholesterolemia. *Ann Surg* 1983;198:273-283. Los datos de los otros ocho pacientes proceden de nuestras observaciones no publicadas.
HDL, lipoproteínas de alta densidad; *LDL,* lipoproteínas de baja densidad.

TABLA 27-3 Resumen del trasplante de hígado y de corazón-hígado para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota

	TRASPLANTE DE HÍGADO	TRASPLANTE DE CORAZÓN-HÍGADO
Número de casos	28	6
Fecha de la cirugía	1985 a 2011	1984 a 1996
Edad en la cirugía (a)	1 a 21	6 a 46
Duración del seguimiento (a)	0,1 a 18	0,5 a 9
Colesterol en el preoperatorio (mg/dl)	480 a 1.170	700 a 1.160
Colesterol en el seguimiento (mg/dl)	98 a 196	174 a 221
Número de muertes	1 a 2 años	3 a 1 mes y 4 a 7 años
Número con retrasplantes	2	2
Número en tratamiento con estatinas	8	2

Datos procedentes de las referencias 50 a 71 y datos no publicados de cuatro pacientes del Rogosin Institute. Se incluyen cuatro pacientes con derivación ileal previa o derivación portocava. En los datos de colesterol de seguimiento se excluyen cuatro pacientes con donantes vivos heterocigotos familiares.

exógena de colesterol no se modifica. En un paciente homocigoto de 21 años de edad con receptores negativos se obtuvo una biopsia hepática 3 meses después de la derivación portocava, que demostró un descenso importante del tamaño de los hepatocitos, de su contenido de lípidos y glucógeno y de los retículos endoplásmicos tanto liso como rugoso.[47] La actividad de la HMG-CoA reductasa disminuyó en un 56% y la unión de las LDL independiente receptores aumentó significativamente. Esas modificaciones producidas en el hígado después de una derivación portocava se han atribuido a la pérdida del primer paso de la sangre portal que contiene concentraciones altas de sustancias hepatótropas; la más importante de ellas es la insulina,[41] si bien no se afectan muchas otras funciones de síntesis en el hígado, como la producción de albúmina.

RIESGOS Y BENEFICIOS

La cirugía de la derivación portocava es bien tolerada en general, incluso en pacientes con enfermedad cardíaca sintomática. El paciente es dado de alta normalmente 3 o 4 días después de la cirugía, con una única visita de seguimiento de la cirugía 2 semanas más tarde. En dos de las series más grandes combinadas se produjo un fallecimiento en el perioperatorio entre 25 pacientes, la mayoría de los cuales tenía una cardiopatía valvular o isquémica en el momento de la cirugía.[43,44] En un registro patrocinado por los NIH de 45 pacientes hipercolesterolémicos con derivación quirúrgica se describieron tres muertes en los 30 días siguientes a la intervención.[42]

El acontecimiento adverso más temido de esta derivación es la encefalopatía y el deterioro intelectual, si bien solo se ha descrito un único caso de un período breve de coma 9 meses después de la cirugía en un niño de 2 años de edad.[42-44] En nuestro centro, un adulto heterocigoto y cuatro homocigotos prepuberales estudiados antes y 1,5 a 2,5 años después de la cirugía no presentaron modificaciones en su electroencefalograma, su coeficiente de inteligencia y otros parámetros psicológicos. Uno de ellos se sometió a la derivación portocava a los 4 años de edad y actualmente es un licenciado universitario de 30 años de edad sano que trabaja con normalidad. Otro caso falleció de muerte súbita a los 9 años de edad por un IM, 4,5 años después de la cirugía de derivación. En la autopsia, presentaba una pequeña dilatación de los ventrículos cerebrales y engrosamiento ligero de las leptomeninges, pero sin proliferación de astrocitos ni otras modificaciones típicas de la encefalopatía hepática.

En los períodos de seguimiento descritos en la literatura médica, normalmente mayores de 5 años, no se han encontrado indicios de disfunción hepática progresiva, si bien puede verse la elevación leve de las enzimas hepáticas y del amoníaco[43] junto a prolongaciones pequeñas del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial. La aceleración del crecimiento lineal en los niños después de la derivación, que antes se atribuía a la mejoría de la salud,[43] puede deberse a las alteraciones de las hormonas sexuales. Dos de nuestros pacientes varones prepuberales sometidos a la derivación tuvieron un crecimiento rápido, aceleración de su edad ósea y aumento de la testosterona sérica; una mujer tuvo amenorrea, concentraciones altas de testosterona e insulina, quistes de ovario y otras características del síndrome del ovario poliquístico. Se han descrito irregularidades menstruales y testosterona sérica elevada después de la derivación portocava en mujeres posmenárquicas, si bien en un seguimiento de la función hipofisaria y tiroidea, que incluía la testosterona antes y 4 a 6 meses después de la cirugía, no se demostraron variaciones.[48] Evidentemente, es necesario definir mucho mejor los efectos a largo plazo de la cirugía de derivación portocava en la función hepática, el crecimiento y la maduración sexual.

El seguimiento de los pacientes sometidos a una derivación portocava ha demostrado que los xantomas regresan y la enfermedad cardíaca puede mejorar. Starzl et al.[43] describieron dos casos de mejoría de la estenosis aórtica 13 y 16 meses después de la cirugía. La angiografía coronaria de siete pacientes realizada 7 meses a 7 años después del procedimiento hace pensar en la mejoría de un paciente y la estabilización de la enfermedad en cuatro.[43,49] Sin embargo, la cardiopatía isquémica avanza a menudo si esta cirugía no se combina con la ALDL para reducir el LDL-C en una cuantía suficiente.

DIRECTRICES DEL TRATAMIENTO

Dada la incertidumbre de los efectos hepáticos y endocrinos a largo plazo, la cirugía de derivación portocava debe reservarse como tratamiento adyuvante de la ALDL en pacientes con concentraciones elevadas de LDL-C y enfermedades cardiovasculares importante. La cirugía de derivación portocava también es una opción para niños pequeños con cardiopatía valvular o isquémica, que aún no son suficientemente mayores para el tratamiento con ALDL y que no son candidatos al trasplante de hígado. La cirugía debe realizarse antes de que el deterioro clínico sea importante, en un momento en el que los beneficios de la cirugía son mayores que los riesgos del procedimiento quirúrgico.

Trasplante de hígado

Starzl realizó el primer trasplante de hígado por una HF homocigota en un paciente de 6 años de edad en 1984.[50] Debido a la ateroesclerosis coronaria difusa, al mismo tiempo se realizó un trasplante cardíaco. En la tabla 27-3 se resumen los resultados de seis pacientes con HF homocigota tratados con trasplantes combinados de corazón-hígado (de 6 a 46 años) y de 28 pacientes con solo trasplante de hígado (de 1 a 21 años).[50-71] En ellos se incluyen cuatro de nuestros casos, que recibieron el trasplante entre los 3 y los 18 años de edad. El seguimiento más largo publicado ha sido de 9 años después del trasplante combinado de corazón-hígado[50] y 18 años después del trasplante de hígado solo (comunicación personal).[52] El seguimiento de 12 pacientes duró al menos 4 años. Cuatro pacientes se habían sometido con anterioridad a una cirugía de derivación ileal o portocava, que hacía técnicamente

más difícil la cirugía del trasplante de hígado.[53,54] Ocho pacientes de 1 a 15 años de edad tenían válvulas coronaria y aórtica normales en el momento del trasplante de hígado y se encontraban bien 6 meses a 6 años más tarde.[55-58,65,68,70] Cuatro de esos pacientes jóvenes recibieron un trasplante de un progenitor heterocigoto y, por tanto, necesitaron tratamiento con estatinas para reducir las LDL hasta el intervalo normal. El tratamiento con estatinas continuó después del trasplante en otros cuatro pacientes con enfermedad cardíaca, incluidos tres hermanos,[56,58,71] y en uno se usó ecetimiba.[66]

DESCENSO DEL COLESTEROL

Después del trasplante de hígado, la mayoría de los pacientes con HF homocigota cumplían o excedían las directrices del NCEP (colesterol total < 225 mg/dl) tras pocas semanas. Estos resultados excelentes se mantuvieron en el tiempo y se presentaron a pesar del tratamiento con esteroides, ciclosporina y otros fármacos inmunodepresores, que pueden aumentar las concentraciones de los lípidos. Después del trasplante, también se ha descrito el descenso de la Lp(a)[59] y el HDL-C puede aumentar.

RIESGOS Y BENEFICIOS

De los seis pacientes con HF homocigota que recibieron trasplantes de corazón e hígado, uno falleció en el mes siguiente a la cirugía después de repetirse el trasplante de corazón-hígado,[53] otro falleció 4 años más tarde por incumplimiento con la inmunoterapia (comunicación personal)[55] y un tercero falleció 7 años más tarde, probablemente como consecuencia del rechazo crónico del corazón.[60] Entre los 28 pacientes con trasplantes solo de hígado se produjo una muerte por IM 2 años después de la cirugía.[61] Cuatro pacientes necesitaron otro trasplante de hígado debido a hepatitis infecciosa, trombosis de la arteria hepática, rechazo crónico del hígado o IM. Un paciente de 13 años de edad tuvo un IM inmediatamente después del trasplante de hígado y necesitó un injerto de derivación arterial coronaria.[62] Un paciente con estenosis de la arteria coronaria en el momento del trasplante necesitó dos endoprótesis 1 y 2 años después del trasplante y un trasplante renal por insuficiencia renal debida a los posibles efectos secundarios de tacrolimús.[67] Si bien aún no se han documentado sistemáticamente los beneficios para el sistema vascular, en cinco publicaciones se ha demostrado la ausencia de progresión[55,59,62] y la regresión[63,66] de las lesiones. El crecimiento y el desarrollo fueron normales.

DIRECTRICES DE TRATAMIENTO

Para el tratamiento de algunos pacientes con HF homocigota, los beneficios de la reducción considerable y mantenida del LDL-C pueden ser más importantes que los riesgos de la cirugía del trasplante, el rechazo crónico y el tratamiento inmunodepresor. El resultado general del trasplante de hígado sigue mejorando, de tal suerte que la supervivencia a 5 años descrita más recientemente en el grupo de edad pediátrica se acerca al 90% en conjunto, y es mayor en aquellos casos que tienen trastornos metabólicos hepáticos.[72] No obstante, en términos prácticos, el trasplante de hígado puede no ser una opción terapéutica porque las listas de espera pueden ser largas para los hígados de cadáver y muchos familiares, incluidos los padres, presentan defectos parciales del receptor de las LDL y, por lo tanto, no son los mejores donantes. Hasta que se disponga de más información sobre el resultado de salud a largo plazo de los receptores de un trasplante de hígado, este procedimiento se reservará para pacientes con HF homocigota, con enfermedades cardiovasculares diagnosticadas o signos de progresión a pesar del tratamiento máximo con ALDL y fármacos.

Es importante mencionar que la cirugía del trasplante de hígado debe realizarse siempre antes de que la enfermedad vascular o valvular evolucione a un estadio inestable. En caso de insuficiencia cardíaca potencialmente mortal se pueden combinar los trasplantes de hígado y corazón sin que aumenten las complicaciones quirúrgicas y el riesgo de mortalidad.

Derivación ileal parcial

En 1963 se introdujo la DIP para el tratamiento de la hipercolesterolemia,[73] y actualmente se han llevado a cabo más de 600 intervenciones con este objetivo.[74,75] Este procedimiento reduce el colesterol sérico aumentando la pérdida fecal de colesterol y ácidos biliares. La disminución de la absorción de colesterol y ácidos biliares estimula la síntesis hepática de colesterol, que aumenta, pero también la expresión de los receptores de LDL y la conversión hepática de colesterol para rellenar el reservorio agotado de ácidos biliares.[76] Su uso se ha evaluado en pacientes con HF heterocigota, y la ausencia de receptores de LDL en la HF homocigota puede explicar la respuesta clínica mínima a la DIP en este trastorno.[77,78]

TÉCNICA

En la cirugía DIP efectuada para reducir el colesterol se evita el tercio distal del intestino delgado, 200 cm como mínimo. El íleon se escinde, anastomosándose el segmento proximal a la zona lateral del ciego y suturándose también a esta zona anatómica el segmento distal cerrado. Este procedimiento es diferente del utilizado para la pérdida de peso, que incluye una derivación yeyunoileal más extensa, del 90%.

DESCENSO DEL COLESTEROL

En el Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH)[74,79,80] se aleatorizaron 421 supervivientes a un IM de edad media con un LDL-C menor de 140 mg/dl para lograr reducir su colesterol mediante una DIP. El estudio comenzó en 1975, antes de que se dispusiera de forma generalizada de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. A los 5 años, la cirugía logró un descenso del 23% del colesterol total y del 38% del LDL-C y un incremento del 4% del HDL-C y del 20% de los triglicéridos. Las respuestas se mantuvieron en general mientras se sostuvo la derivación quirúrgica, hasta 20 años, y se ha descrito un efecto sinérgico con las estatinas.[75]

RIESGOS Y BENEFICIOS

Las tasas de mortalidad operatorias y perioperatorias son muy bajas en la DIP, y el principal efecto secundario es la emisión de heces más frecuentes y sueltas. Durante los primeros 5 años de seguimiento, el 6-8% de los pacientes tratados quirúrgicamente en el programa POSCH describieron heces acuosas o espumosas en comparación con el 0 al 1% de los pacientes de control. La pérdida de peso media fue de 5,3 kg. De los pacientes del grupo DIP, el 13,5% tenía al menos un síntoma de obstrucción intestinal (la mayoría de los casos se presentó en el primer año de evolución), pero solo el 3,6% necesitó una intervención quirúrgica. Los pacientes tratados quirúrgicamente tuvieron una incidencia mayor de litiasis renal (4 frente al 0,7% por año) y biliar (17 frente al 5%). Veintitrés (6%) de los pacientes del programa POSCH se sometieron a una cirugía de inversión entre 2 y 11 años después de la cirugía, habitualmente debido a diarrea.

En el programa POSCH se demostró que el efecto hipolipemiante obtenido mediante la DIP dio lugar a una progresión menor y a la regresión de la ateroesclerosis vascular coronaria y periférica en comparación con los controles a los 3, 5, 7 y 10 años después de la cirugía.[79] La tasa global de mortalidad se redujo en un 20% a los 18 años de seguimiento,[80] y no se describió que aumentase la tasa de cáncer colorrectal.

Terapia génica

Los avances en biología molecular nos han dado la esperanza de llegar a solucionar el error básico de los pacientes con HF grave mediante una técnica denominada *transferencia génica*. En un único estudio terapéutico se obtuvo tejido del hígado de cinco pacientes, de 7 a 41 años, con HF homocigota; el gen del receptor de LDL normal se transdujo con un retrovirus recombinante en las células y los hepatocitos se volvieron a infundir a cada paciente a través de la vena mesentérica.[81] A los 4 meses se obtuvo una biopsia hepática y mediante un procedimiento de hibridación *in situ* utilizando una sonda de ARN específica para el transcripto del receptor de LDL derivado recombinante se demostró que había relativamente pocos hepatocitos que contuvieran el transgén. Además, solo en dos de cinco pacientes se logró una reducción significativa del LDL-C (19 y 23%, respectivamente).

Aunque este intento demostró que era viable corregir la anomalía del receptor de LDL en un número pequeño de hepatocitos, fue evidente que era necesario emplear métodos mejores de terapia génica para corregir este trastorno. La administración intravenosa del gen dirigido específicamente al hígado intacto es más atractiva. Para que sea eficaz, se deben incorporar genes normales a los hepatocitos en niveles fisiológicos durante un período de tiempo prolongado y sin que se produzca rechazo inmunitario. Por fortuna, pueden utilizarse otros vectores víricos y no víricos para la transferencia génica.[82] Recientemente, se

ha conseguido un descenso importante y mantenido del LDL-C y de la ateroesclerosis en ratones con carencia de receptores de LDL a los que se inyectaron por vía intravenosa vectores víricos nuevos, específicos del hígado y menos inmunógenos, como el virus 8 asociado a adenovirus,[83] lentivirus[84] y un adenovirus dependiente de un ayudante, ya que carece de genes víricos inmunógenos.[85]

Conclusiones y recomendaciones de tratamiento

El tratamiento de los pacientes con hipercolesterolemia que responden mal a la dieta y al tratamiento hipolipemiante sigue siendo un reto. Los pacientes con HF homocigota son los candidatos más claros para recibir otras terapias, debido a su mala respuesta a los tratamientos de referencia. La ALDL ha sido la modalidad terapéutica más utilizada y es la alternativa más segura. Este tratamiento debe comenzar en cuanto sea posible. En general, una edad de 3 años o un peso corporal de 15 kg es el límite inferior, dadas las dificultades que plantea el acceso vascular y los 200 ml aproximados de sangre que necesita el circuito extracorpóreo. Se puede conseguir un descenso adicional del 10 al 20% del colesterol si se añade una estatina y ecetimiba. Cuando la función cardíaca está gravemente deteriorada debe plantearse el trasplante de hígado o el trasplante combinado de corazón-hígado si la ALDL más medicación es técnicamente difícil o inadecuada en el control del LDL-C y de la progresión de la ateroesclerosis. El trasplante de hígado está limitado a menudo por la disponibilidad de donantes, y cuando no es viable ni aceptable puede conseguirse con el tratamiento combinado con derivación portocava, ALDL y medicación un descenso suficiente del LDL-C para prevenir la progresión de la ateroesclerosis. La plasmaféresis es una alternativa cuando la ALDL no está disponible. La terapia génica no se utiliza en estudios clínicos en estos momentos, pero sí es objeto de estudios activos en modelos de animales.

La indicación más frecuente de la ALDL es la de pacientes adultos con HF heterocigota que tienen EAC y LDL-C mayor de 200 mg/dl a pesar de la dieta y el tratamiento farmacológico máximos. La utilización del tratamiento no farmacológico y no dietético como prevención primaria en pacientes heterocigotos sin EAC, pero con LDL-C mayor de 300 mg/dl y que responden mal a las medidas habituales, plantea más problemas. Deben aplicarse los factores de riesgo habituales para segregar a un pequeño subgrupo de personas que tienen un riesgo más alto de desarrollar ateroesclerosis, en los que es razonable utilizar tratamientos adicionales. La mejor alternativa es la ALDL, pero la DIP es también una opción si la ALDL no es posible. En particular en estos pacientes, la decisión de proporcionar estos tratamientos debe adoptarse de manera individualizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:959-961.
2. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, (eds): *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th ed., New York, 2001, McGraw-Hill, pp 2863-2913.
3. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al. Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1989;79:225-332.
4. Haitis B, Baker SG, Meyer TE, et al. Natural history and cardiac manifestations of homozygous familial hypercholesterolemia. *Q J Med* 1990;76:731-740.
5. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor defect in familial hypercholesterolemia: implications for pathogenesis and therapy. *Med Clin North Am* 1982;66:335-362.
6. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990;322:1700-1707.
7. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289-1298.
8. Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, et al. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990;264:3007-3012.
9. Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, et al. Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990;322:1494-1499.
10. Wiklund O, Angelin B, Olofsson SO, et al. Apolipoprotein(a) and ischaemic heart disease in familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1990;335:1360-1363.
11. Arad Y, Kenneth J, Goodman KJ, et al. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:158-165.
12. de Gennes JL, Touraine R, Maunand B, et al. Homozygous cutaneotendinous forms of hypercholesterolemic xanthomatosis in an exemplary familial case: trial of plasmapheresis as an heroic treatment. *Bull Mem Soc Hosp (Paris)* 1967;118:1377-1402.
13. Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1975;1:1208-1211.
14. Thompson GR, Miller JP, Breslow JL. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia treated with plasma exchange. *Br Med J* 1985;291:1671-1673.
15. Lupien PJ, Moorjani S, Awad J. A new approach to the management of familial hypercholesterolaemia: removal of plasma cholesterol based on the principle of affinity chromatography. *Lancet* 1976;1:1261-1264.
16. Schuff-Werner P, Armstrong VW, Eisenhauer TH, et al. Treatment of severe hypercholesterolemia by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP). *Contrib Infus Ther* 1988;23:118-126.
17. Stoffel W, Borberg H, Greve V. Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1981;2:1005-1007.
18. Yokoyama S, Hayashi R, Satani M, et al. Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1985;5:613-622.
19. Gordon BR, Kelsey SF, Bilheimer DW, et al. Treatment of refractory familial hypercholesterolemia by low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. *Am J Cardiol* 1992;70:1010-1016.
20. Bosch T, Schmidt B, Kleophas W, et al. LDL hemoperfusion—a new procedure for LDL-apheresis: first clinical application of an LDL adsorber compatible with human whole blood. *Artif Organs* 1997;21:977-982.
21. Otto C, Kern P, Bambauer R, et al. Efficacy and safety of a new whole-blood low-density lipoprotein apheresis system (Liposorber-D) in severe hypercholesterolemia. *Artif Organs* 2003;27:1116-1122.
22. Parker TS, Gordon BR, Saal SD, et al. Plasma high density lipoprotein is increased in man when low density lipoprotein (LDL) is lowered by LDL-pheresis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:777-781.
23. Gordon BR, Sloan BJ, Parker TS, et al. Humoral immune response following extracorporeal immunoadsorption therapy of patients with hypercholesterolemia. *Transfusion* 1990;30:318-321.
24. Bosch T, Lennertz A, Kordes B, et al. Low density lipoprotein hemoperfusion by direct adsorption of lipoproteins from whole blood (DALI apheresis): clinical experience from a single center. *Ther Apher* 1999;3:209-213.
25. Hequet O, Le QH, Rigal D, et al. The first results demonstrating efficiency and safety of a double-column whole blood method of LDL-apheresis. *Transfus Apher Sci* 2010;42:3-10.
26. Hudgins LC, Kleinman B, Scheur A, et al. Long-term safety and efficacy of low-density lipoprotein apheresis in childhood for homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008;102:1199-1204.
27. Olbricht CJ, Schaumann D, Fischer D. Anaphylactoid reactions, LDL apheresis with dextran sulphate, and ACE inhibitors. *Lancet* 1992;340:908-909.
28. Tatami R, Inoue N, Itoh H, et al. Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia: a multicenter study. *Atherosclerosis* 1992;95:1-13.
29. Schuff-Werner P, Gohlke H, Bartmann U, et al. The HELP-LDL Apheresis Multicenter Study, an angiographically assessed trial on the role of LDL apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. II. Final evaluation of the effect of regular treatment on LDL-cholesterol plasma concentrations and the course of coronary heart disease. *Eur J Clin Invest* 1994;24:724-732.
30. Borberg H, Oette K. Experience with and conclusions from three different trials on low density lipoprotein apheresis. In Agishi T, Kawamura A, Mineshima M (eds): *Therapeutic plasmapheresis (XII)*, Zeist, The Netherlands, 1993, VSP, pp 13-20.
31. Kroon AA, Aengevaeren WRM, van der Werf T, et al. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS): effect of aggressive versus conventional lipid-lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996;93:1826-1835.
32. Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, et al. Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: the Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART). *J Am C Cardiol* 2002;40:220-227.
33. Daida H, Young JL, Yokoi H, et al. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty by reducing lipoprotein(a) levels with low-density lipoprotein apheresis. *Am J Cardiol* 1994;73:1037-1040.
34. Gordon BR, Kelsey SF, Bilheimer DW, et al. Long-term effects of LDL apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. *Am J Cardiol* 1998;81:407-411.
35. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al. Long-term efficacy of low density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1998;82:1489-1495.
36. Brunner R, Widder RA, Walter P, et al. Change in hemorrheological and biochemical parameters following membrane differential filtration. *Int J Artif Organs* 1995;18:794-798.
37. Uno H, Ueki Y, Murashima J, et al. Removal of LDL from plasma by adsorption reduces adhesion molecules on mononuclear cells in patients with arteriosclerotic obliterans. *Atherosclerosis* 1995;116:93-102.
38. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, et al. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997;95:76-82.
39. Starzl TE, Marchioro TL, Sexton AW, et al. The effect of portacaval transposition on carbohydrate metabolism: experimental and clinical observations. *Surgery* 1965;57:687-697.
40. Starzl TE, Putnam CW, Porter KA, et al. Portal diversion for the treatment of glycogen storage disease in humans. *Ann Surg* 1973;178:525-539.
41. Starzl TE, Chase HP, Putnam CW, et al. Portacaval shunt in hyperlipoproteinaemia. *Lancet* 1973;2:940-944.
42. Mitchell SC. Portacaval shunt in familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1983;1:193.
43. Starzl TE, Chase HP, Ahrens EH Jr, et al. Portacaval shunt in patients with familial hypercholesterolemia. *Ann Surg* 1983;198:273-283.
44. Forman MB, Baker SG, Mieny CJ, et al. Treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia with portacaval shunt. *Atherosclerosis* 1982;41:349-361.
45. McNamara DJ, Ahrens EF Jr, Kolb R, et al. Treatment of familial hypercholesterolemia by portacaval anastomosis: effect on cholesterol metabolism and pool size. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983;80:564-568.
46. Bilheimer DW, Goldstein JL, Grundy SM, et al. Reduction in cholesterol and low density lipoprotein synthesis after portacaval shunt surgery in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1975;56:1420.
47. Hoeg JM, Demosky SJ Jr, Schaefer EJ, et al. The effect of portacaval shunt on hepatic lipoprotein metabolism in familial hypercholesterolemia. *J Surg Res* 1985;39:369-377.
48. Kalk WJ, Russel D, Seftel HC, et al. Pituitary and thyroid function before and after portacaval anastomosis in patients with normal livers. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:1450-1453.
49. Reeves F, Gosselin F, Herbert Y, et al. Long term follow-up after portacaval shunt and internal mammary coronary bypass graft in homozygous familial hypercholesterolemia: report of two cases. *Can J Cardiol* 1990;6:171-174.



50. Starzl TE, Bilheimer DW, Bahnson HT, et al. Heart-liver transplantation in a patient with familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1984;1:1382-1383.
51. Valdivielso P, Escolar JL, Cuevas-Mons V, et al. Lipids and lipoprotein changes after heart and liver transplantation in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ann Intern Med* 1988;108:204-206.
52. Sokal EM, Ulla L, Harvengt C, et al. Liver transplantation for familial hypercholesterolemia before the onset of cardiovascular complications. *Transplantation* 1992;55:432-433.
53. Bahnson HT. Transplant of other organs with the heart. *Cardiovasc Clin* 1990;20:237.
54. Lopez-Santamaria M, Migliazza L, Gamez M, et al. Liver transplantation in patients with homozygotic familial hypercholesterolemia previously treated by end-to-side portacaval shunt and ileal bypass. *J Pediatr Surg* 2000;35:630-633.
55. Castilla Cabezas JA, Lopez-Cillero P, Jimenez J, et al. Role of orthotopic liver transplant in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92:601-608.
56. Shirahata Y, Ohkohchi N, Kawagishi N, et al. Living-donor liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolemia from a donor with heterozygous hypercholesterolemia. *Transpl Int* 2003;16:276-279.
57. Moyle M, Tate B. Homozygous familial hypercholesterolemia presenting with cutaneous xanthomas: response to liver transplantation. *Austr J Derm* 2004;45:226-228.
58. Khalifeh M, Faraj W, Heaton N, et al. Successful living-related liver transplantation for familial hypercholesterolemia in the Middle East. *Transpl Int* 2005;17:735-739.
59. Barbir M, Khaghani A, Kehely A, et al. Normal levels of lipoproteins including lipoprotein (a) after liver-heart transplantation in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *Q J Med* 1992;85:807-812.
60. Starzl TE. The little drummer girls. *The puzzle people*, Pittsburgh, 1992, University of Pittsburgh Press, pp 327-331.
61. Shroti M, Fernando BS, Sudhindran S, et al. Long-term outcome of liver transplantation for familial hypercholesterolemia. *Transplant Proc* 2003;35:381-382.
62. Brush JE Jr, Leon MB, Starzl TE, et al. Successful treatment of angina pectoris with liver transplantation and bilateral internal mammary bypass graft surgery in familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1988;116:1365-1367.
63. Revell SP, Noble-Jamieson G, Johnston P, et al. Liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolaemia. *Arch Dis Child* 1995;73:456-458.
64. Cefalu AB, Barraco G, Noto D, et al. Six novel mutations of the LDL receptor gene in FH kindred of Sicilian and Paraguayan descent. *Int J Mol Med* 2006;17:539-546.
65. Kawagishi N, Satoh K, Enomoto Y, et al. Two cases in one family of living donor liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolemia. *J Gastroenterol* 2006;41:501-502.
66. Schmidt HH, Tietge UJ, Buettner J, et al. Liver transplantation in a subject with familial hypercholesterolemia carrying the homozygous p.W577R LDL-receptor gene mutation. *Clin Transplant* 2008;22:180-184.
67. Popescu I, Habib N, Dima S, et al. Domino liver transplantation using a graft from a donor with familial hypercholesterolemia: seven-yr follow-up. *Clin Transplant* 2009;23:565-570.
68. Kakaei F, Nikeghbalian S, Kazemi K, et al. Liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolemia: two case reports. *Transplant Proc* 2009;41:2939-2941.
69. Liu C, Niu DM, Loong CC, et al. Domino liver graft from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatr Transplant* 2010;14:E30-E33.
70. Maiorana A, Nobili V, Calandra S, et al. Preemptive liver transplantation in a child with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Transplant* 2010;15:E25-E29.
71. Kucukkartallar T, Yankol Y, Kanmaz T, et al. Liver transplantation as a treatment option for three siblings with homozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatr Transplant* 2011;15:281-284.
72. Kamath BM, Olthoff KM. Liver transplantation in children: update 2010. *Pediatr Clin North Am* 2010;57:401-414.
73. Buchwald H. Surgical operation to lower circulating cholesterol. *Circulation* 1963;28:649.
74. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990;323:946-955.
75. Ohri SK, Keane PF, Swift I, et al. Reappraisal of partial ileal bypass for the treatment of familial hypercholesterolemia. *Am J Gastroenterol* 1989;84:740-743.
76. Moore RB, Frantz ID Jr, Buchwald H. Changes in cholesterol pool size, turnover rate, and fecal bile acid and sterol excretion after partial ileal bypass in hypercholesterolemic patients. *Surgery* 1969;65:98-108.
77. Deckelbaum RJ, Lees RS, Small DM, et al. Failure of complete bile diversion and oral bile acid therapy in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1977;296:465-470.
78. Miettinen TA. Comparison of cholestyramine, ileal by-pass and portacaval shunt in the treatment of familial hypercholesterolemia. In Gotto AM Jr, Smith LC, Allen B (eds): *Atherosclerosis V*, New York, 1980, Springer-Verlag, pp 470-473.
79. Buchwald H, Varco RL, Boen JR, et al. Effective lipid modification by partial ileal bypass reduced long-term coronary heart disease mortality and morbidity: five year post trial follow-up report from the POSCH. *Arch Intern Med* 1998;158:1253-1261.
80. Buchwald H, Williams SE, Matts JP, et al. Overall mortality in the program on the surgical control of the hyperlipidemias. *J Am Coll Surg* 2002;195:327-331.
81. Grossman M, Rader DJ, Muller DWM, et al. A pilot study of ex vivo gene therapy for homozygous familial hypercholesterolemia. *Nat Med* 1995;1:1148-1154.
82. Vaessen SF, Twisk J, Kastelein JJ, et al. Gene therapy in disorders of lipoprotein metabolism. *Curr Gene Ther* 2007;7:35-47.
83. Kassim SH, Li H, Vandenberghe LH, et al. Gene therapy in a humanized mouse model of familial hypercholesterolemia leads to marked regression of atherosclerosis. *PLoS One* 2010;5:e13424.
84. Kankkonen HM, Vahakangas E, Marr RA, et al. Long-term lowering of plasma cholesterol levels in LDL-receptor–deficient WHHL rabbits by gene therapy. *Mol Ther* 2004;9:548-556.
85. Nomura S, Merched A, Nour E, et al. Low-density lipoprotein receptor gene using helper-dependent adenovirus produces long-term protection against atherosclerosis in a mouse model of familial hypercholesterolemia. *Gene Therapy* 2004;11:1540-1548.

PARTE VI

HIPERTENSIÓN

CAPÍTULO 28 Evaluación inicial y abordaje al paciente con hipertensión arterial

Marie Krousel-Wood y Suzanne Oparil

Perspectiva general y definiciones

La *hipertensión arterial* se define como una presión arterial sistólica (PAS) de 140 mmHg o mayor, una presión arterial diastólica (PAD) de 90 mmHg o mayor o utilización actual de medicamentos antihipertensivos. La hipertensión arterial persiste como un problema mayor de salud pública que afecta a 76,4 millones de adultos en EE. UU., más de un tercio de la población adulta.[1-3] El envejecimiento de la población y, sobre todo, el incremento de la prevalencia de la obesidad han contribuido al aumento de su prevalencia, que se mantiene por encima del objetivo del 26,9% planteado en la iniciativa Healthy People 2020.[4-6] Como consecuencia del aumento de la presión arterial (PA) relacionado con la edad, la hipertensión se presenta habitualmente en adultos de edad media y mayores, de manera que los adultos de 50 años y mayores tienen un riesgo vital de desarrollar hipertensión del 90%.[7]

La hipertensión arterial es un factor de riesgo mayor de cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal, mortalidad por cualquier causa y acortamiento de la esperanza de vida.[8] La asociación positiva entre PAS y PAD y los resultados cardiovasculares es intensa, continua, gradual y etiológicamente significativa.[9] La hipertensión es una entidad de fisiopatología heterogénea y su efecto en los órganos diana también es función de los factores de riesgo asociados, que incluyen diabetes mellitus, dislipemia y abuso de tabaco. En la tabla 28-1 se presenta la clasificación actual de la PA en la población adulta propuesta por el Joint National Committee on Prevention, Evaluation, Diagnosis and Treatment of Hypertension (JNC 7).[1] Esta clasificación se basa en el promedio de dos o más lecturas de la PA con el sujeto en sedestación, correctamente obtenidas con un equipo sometido al mantenimiento adecuado y en cada una de dos o más visitas a la consulta o la clínica.

La mayoría de los pacientes con hipertensión arterial se pueden evaluar y tratar en el entorno ambulatorio, aunque un porcentaje muy pequeño requiere tratamiento de urgencia por la presentación clínica de daño de órganos diana relacionado con una hipertensión arterial aguda o acelerada más que con los valores de la PA en sí (v. capítulo 32). Aunque las urgencias hipertensivas se asocian habitualmente a una PA muy alta, a menudo mayor de 220/110 mmHg, algunos casos con una PA mucho menor también requieren tratamiento urgente en presencia de complicaciones graves como preeclampsia o eclampsia, encefalopatía hipertensiva o insuficiencia renal aguda.

Evaluación del paciente

El objetivo del diagnóstico y tratamiento de la hipertensión es prevenir el desarrollo del daño de órganos diana, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular y nefropatía crónica (NC). Para hacerlo eficazmente, es importante calcular el riesgo cardiovascular global y, sobre todo, identificar otros factores de riesgo modificables, como la dislipemia, el hábito tabáquico y la diabetes. La mayoría de las directrices contemporáneas sobre el tratamiento de la hipertensión arterial resaltan la necesidad de tener en cuenta el impacto de todos los factores de riesgo antes de tomar decisiones terapéuticas y recomiendan aplicar un sistema que evalúe el efecto combinado de los factores de riesgo.[10-13] Por ejemplo, en las directrices del British National Institute for Health and Clinical Excellence se recomienda utilizar un cálculo formal del riesgo cardiovascular para establecer el pronóstico y las opciones de asistencia sanitaria de los pacientes hipertensos, tanto para el aumento de la PA como para los demás factores de riesgo modificables.[11] En la figura 28-1 y los cuadros 28-1 y 28-2 se muestran los elementos relevantes de la anamnesis y la evaluación física del paciente hipertenso.

Anamnesis

La anamnesis debe aportar todas las claves que expliquen si el paciente tiene realmente hipertensión arterial, si es primaria o secundaria y si ha provocado daños de órganos diana o enfermedades cardiovasculares. Se debe interrogar a los pacientes sobre otros factores de riesgo modificables, como diabetes, hábito tabáquico o dislipemia, que podrían afectar a su pronóstico y, por lo tanto, también al plan del tratamiento. Se han desarrollado varios sistemas de cálculo del riesgo cardiovascular, que se han adaptado para su aplicación en atención primaria[10,14-18] con una complejidad y facilidad de uso variables. Actualmente, se tiende a desarrollar sistemas de valoración del riesgo más sencillos que requieran un mínimo de análisis de laboratorio.[19] De ellos, el sistema de puntuación de Framingham se ha evaluado y validado en el abanico

TABLA 28-1 Clasificación de la presión arterial en adultos

CLASIFICACIÓN	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Normal	<120	y	<80
Prehipertensión	120-139	o	80-89
Estadio 1 de la hipertensión	140-159	o	90-99
Estadio 2 de la hipertensión	≥160	o	≥100

PA, presión arterial; *PAD,* presión arterial diastólica; *PAS,* presión arterial sistólica.
Datos tomados de Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-1252.

más amplio de poblaciones y cuenta con el mayor número de años de seguimiento. Una versión más moderna permite predecir el riesgo a 10 años de los criterios de valoración de determinadas enfermedades cardiovasculares, como cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular periférica (EVP), así como el riesgo global de la enfermedad cardiovascular.[14] Se puede acceder a una calculadora del riesgo en línea y descargable en nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol y en www.framinghamheartstudy.org. Cada vez es más popular un sistema de cálculo electrónico del riesgo que puede automatizarse y vincularse al historial médico electrónico del paciente y que facilita la evaluación del riesgo de las enfermedades cardiovasculares en atención primaria.

Enfermedad actual

Es importante determinar el momento en que el paciente fue consciente por primera vez de que tenía hipertensión arterial. Una hipertensión de inicio brusco o muy reciente aumenta la probabilidad de una causa

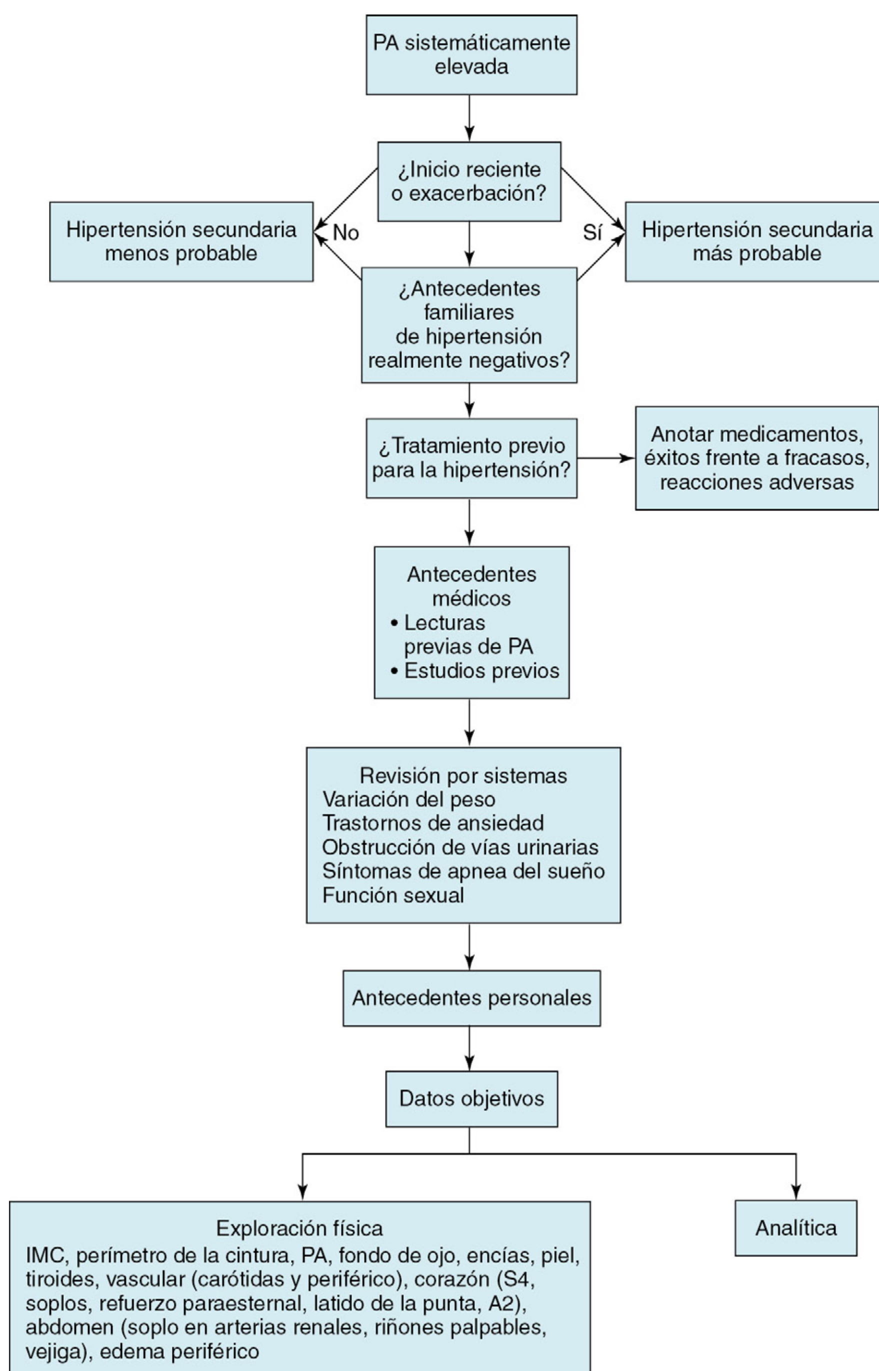


FIGURA 28-1 Diagrama de flujo del estudio diagnóstico inicial de la hipertensión arterial. *IMC,* índice de masa corporal; *PA,* presión arterial.

Cuadro 28-1 Elementos de los antecedentes personales importantes para la hipertensión arterial

Ingesta de sal en la dieta, alimentos procesados y frutas y verduras
Antecedentes de tabaquismo
Consumo de alcohol (cantidades y tipos concretos)
Ingesta de cafeína (café, té, colas, pastillas)
Utilización de sustancias presoras (espráis nasales, remedios para el resfriado)
Ingesta de regaliz, sobre todo de origen británico, francés o belga; abuso de ciertos laxantes y masticar tabaco (causas muy poco frecuentes)
Consumo o abuso de remedios orgánicos, preparados de hierbas o alimentos saludables
Utilización de fármacos antiinflamatorios no esteroideos
Ejercicio: tipo, frecuencia y duración
Antecedentes laborales; anotar los niveles de estrés
Antecedentes conyugales
Nivel de educación, si no se define en los antecedentes laborales

Cuadro 28-2 Causas más importantes de hipertensión secundaria

Nefropatía crónica
Coartación aórtica
Síndrome de Cushing y otros estados de exceso de glucocorticoides, incluido el tratamiento con esteroides a largo plazo
Inducida o relacionada con fármacos (se incluyen los fármacos antiinflamatorios no esteroideos; drogas presoras, como la cocaína; fármacos simpaticomiméticos, como los descongestivos nasales y los fármacos utilizados para dietas, ciclosporina y tacrolimús, eritropoyetina y regaliz, y otros fármacos, como efedra *[Ma haung]* y naranja amarga)
Aldosteronismo primario y otros estados con exceso de mineralocorticoides
Hipertensión vasculorrenal
Apnea del sueño
Feocromocitoma
Enfermedad tiroidea o paratiroidea

Modificado de Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-1252.

secundaria. Pregunte por exploraciones físicas pasadas y determine qué lecturas de PA obtuvo el personal sanitario. Obtenga los resultados de la evaluación previa de la hipertensión, con especial atención a los datos que pudieran estar ya recogidos y que no es necesario duplicar. Si el paciente ha recibido tratamiento con anterioridad para su hipertensión, es muy útil obtener una relación detallada de los medicamentos utilizados, de su efecto o falta de efecto y de todos los efectos adversos que se presentasen. También es importante tener en cuenta que los pacientes que refieren «alergias» a muchos medicamentos, farmacológicamente improbables y, a menudo, estrafalarias, pueden tener en realidad síndromes de ansiedad o crisis de angustia y no una hipertensión arterial verdadera. La hipertensión inducida por ansiedad no siempre responde al tratamiento antihipertensivo. Esos pacientes requieren fármacos ansiolíticos y asistencia por un especialista en el tratamiento de los trastornos de ansiedad.

Antecedentes familiares

Los antecedentes familiares deben ampliarse hasta los abuelos, tíos, hermanos e hijos paternos y maternos, buscándose información sobre accidente cerebrovascular, muerte cardíaca prematura e insuficiencia renal, además de la insuficiencia cardíaca y la hipertensión arterial.

Antecedentes médicos

Se revisarán las lecturas de PA en los registros médicos, obtenidas durante hospitalizaciones o procedimientos, así como los estudios de imagen cerebrales o renales y los datos de laboratorio que puedan contener indicios de NC o descenso del potasio sérico. Se debe prestar atención especial a la anamnesis del embarazo en mujeres, ya que la preeclampsia y otras formas de hipertensión relacionadas con el embarazo predicen tanto la hipertensión mantenida como el aumento de riesgo de enfermedades cardiovasculares en años posteriores. La tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) obtenidas por cefaleas podrían aportar datos sobre lesiones cerebrales asociadas a la hipertensión.

Revisión por sistemas

La revisión por sistemas debe centrarse en claves de las posibles causas secundarias de hipertensión, daño de órganos diana y episodios previos de enfermedades cardiovasculares. Se preguntarán los detalles de hospitalizaciones anteriores. Un aumento reciente del peso puede asociarse a una hipertensión de nueva aparición; si el paciente puede perder peso, tenemos la oportunidad de controlar la PA sin medicación. La pérdida involuntaria de peso puede ser una pista de hipertiroidismo o feocromocitoma. Los antecedentes de «crisis» definidas por sudoración, palpitaciones y cefalea hacen pensar en la posibilidad de un feocromocitoma, pero también pueden ser la manifestación de una ansiedad no relacionada con la hipertensión o con enfermedades cardiovasculares. También es importante detectar antecedentes de ansiedad o depresión, ya que los ansiolíticos o antidepresivos pueden afectar negativamente a la PA y a la respuesta a los medicamentos antihipertensivos, y los pacientes con crisis de angustia y elevaciones de la PA relacionadas con la ansiedad no siempre responden al tratamiento antihipertensivo convencional. Más aún, la depresión se asocia a un cumplimiento bajo con los medicamentos antihipertensivos y puede ser una barrera importante al tratamiento de la hipertensión.[20,21]

La somnolencia diurna o los antecedentes de ronquidos fuertes, en especial cuando se asocian a crisis de apnea, hacen pensar con fuerza en una apnea obstructiva del sueño, una afección que se asocia a hipertensión resistente al tratamiento.[22] La pareja que duerme con el paciente puede ser una buena fuente de información sobre los ronquidos, pero se necesita un estudio formal del sueño para confirmar el diagnóstico y desarrollar estrategias terapéuticas.

Antecedentes personales

Para sentar las bases del componente de modificación del estilo de vida del tratamiento antihipertensivo se necesita información detallada sobre la vida del paciente, incluidos la dieta, la actividad física, el hábito tabáquico y el consumo de alcohol (v. cuadro 28-1). Una ingesta alta de bebidas que contengan alcohol y cafeína, como café, té y refrescos, aumenta la PA y dificulta el tratamiento. Se debe preguntar por la utilización de medicamentos o suplementos dietéticos que puedan elevar la PA (v. cuadro 28-1). Entre ellos, destacan los analgésicos, en particular los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Como muchos pacientes no consideran que los medicamentos de venta sin receta sean «medicinas» auténticas, es importante preguntar específicamente sobre el dolor y el tratamiento analgésico, así como por el uso de hierbas medicinales, suplementos dietéticos y productos para la pérdida de peso. Los descongestivos nasales y los tratamientos para el resfriado poseen efectos simpaticomiméticos que pueden elevar significativamente la PA. Los fármacos inmunodepresores y muchos fármacos utilizados para el tratamiento del cáncer también elevan la PA.

Los antecedentes sociales, que incluyen información sobre estudios, situación laboral, situación conyugal y situación vital, aportan información valiosa sobre el estrés psicosocial, que podría elevar la PA y alterar la respuesta al tratamiento. En situaciones de estrés extremo, como el producido durante el tsunami que azotó Japón en 2011 y los tornados destructivos que asolan EE. UU., pueden aparecer epidemias de casos *de novo* de hipertensión y de episodios de enfermedades cardiovasculares relacionadas. Por último, es esencial llegar a conocer la situación social del paciente y expresar empatía para desarrollar una relación de confianza e iniciar una estrategia satisfactoria de larga duración para el tratamiento de la PA y el riesgo cardiovascular.

Exploración física

Para empezar, se debe medir el peso y la estatura del paciente, y calcular su índice de masa corporal (IMC). La medición del perímetro de la cintura aumenta la información predictiva en relación con el riesgo de síndrome metabólico y cardiopatía isquémica. La exploración de la piel en busca de manchas café con leche, neurofibromas, variaciones en el patrón del pelo, lesiones artificiales y signos de violencia de género puede dar algunas claves para el diagnóstico de causas secundarias de hipertensión. Además, debe explorarse el fondo de ojo en busca de hemorragias retinianas, exudados, edema de papila y anomalías en los cruces arteriovenosos, signos todos ellos de enfermedad micro- y

macrovascular. Este aspecto es particularmente importante en pacientes con PA muy alta y cuando se sospecha una urgencia hipertensiva. Los ojos, las características faciales y el hábito corporal también aportan pistas sobre el hiper- o el hipotiroidismo y el síndrome de Cushing. Debe buscarse hipertrofia gingival, ya que un antecedente de este tipo es una contraindicación relativa al tratamiento con antagonistas del calcio dihidropiridina.

A continuación, deben explorarse las arterias carótidas mediante auscultación y palpación, buscando indicios de enfermedad vascular. Debe palparse la tiroides e inspeccionarse el cuello en busca de distensión venosa yugular, lo que indicaría una sobrecarga de volumen e insuficiencia cardíaca.

En cuanto al tronco, se explorarán los pulmones en busca de signos de insuficiencia cardíaca y se explorará detenidamente el corazón en busca de indicios de anomalías de la frecuencia o el ritmo, soplos y signos de insuficiencia cardíaca. La exploración abdominal deberá incluir una auscultación minuciosa en busca de soplos en las arterias renales y en la aorta abdominal, y la palpación en busca de masas, aumento del tamaño de los riñones (que indicaría una nefropatía poliquística) y distensión de la vejiga de la orina (que indicaría obstrucción en su tracto de salida). La vejiga distendida puede aumentar la descarga simpática y elevar la PA.

Hay que palpar las extremidades inferiores en busca de edema y pulsos, así como las arterias radial y femoral simultáneamente para detectar un retraso del pulso que indicaría una coartación aórtica. Las arterias femorales deben auscultarse para buscar indicios de enfermedad vascular. Las mediciones de la PA en la pierna y el brazo pueden usarse para calcular el índice tobillo-brazo (ITB), una medición indirecta de EVP y un factor predictivo de mortalidad por cualquier causa y de mortalidad por enfermedad cardiovascular, además de ser una forma de detectar la coartación aórtica.[23,24]

Debe realizarse una exploración neurológica completa porque el accidente cerebrovascular es una complicación frecuente de la hipertensión arterial, y también para comprobar los defectos residuales en pacientes con un accidente cerebrovascular previo. También debe evaluarse la función cognitiva, en particular en ancianos; el deterioro cognitivo y la demencia son complicaciones importantes de la hipertensión en ese grupo de edad.

Medición de la presión arterial

El diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial dependen fundamentalmente de que la evaluación de la PA sea precisa. Las directrices del JNC 7 y de la American Heart Association (AHA) para la medición de la PA en la consulta mediante auscultación se resumen en el cuadro 28-3.[1,16]

Cuadro 28-3 Medición de la presión arterial en la consulta

Inspeccione y valide el equipo periódicamente.
Forme y repita periódicamente la formación de las personas que toman la presión arterial.
Prepare y coloque correctamente al paciente, que deberá:
- Sentarse tranquilo en una silla, con los pies apoyados en el suelo, durante al menos 5 min
- Mantener el brazo a la altura del corazón
- No consumir cafeína, no hacer ejercicio o no fumar durante al menos 30 min antes

Use un manguito del tamaño adecuado que rodee al menos el 80% del brazo.
Infle el manguito 20 o 30 mmHg por encima del valor en que desaparezca el pulso radial o braquial.
Desinfle el manguito a una velocidad aproximada de 2 mmHg/s.
El primer ruido de Korotkoff indica la presión sistólica, la desaparición de los ruidos indica la presión diastólica.
En la primera visita, obtenga la medición en ambos brazos. Anote y registre el brazo que presente la presión más alta y use este brazo en todas las lecturas posteriores. Observe que la presión sistólica y la diastólica pueden medirse en brazos distintos.
Mida la presión arterial en bipedestación, en especial antes de aumentar las dosis.

Modificado de Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-1252.

El paciente debe estar sentado cómodamente, con los pies apoyados en el suelo y la espalda sujeta. Tiene que haber descansado durante al menos 10 min y no debe haber consumido tabaco o cafeína en los 30 min precedentes. Debe valorarse la posibilidad de que haya utilizado recientemente sustancias vasoactivas ilegales. Se ajustará un manguito del tamaño correcto en el brazo sin ropa, que se apoyará a la altura del corazón. El manguito debe inflarse hasta que el pulso radial o braquial desaparezca a la palpación con la yema de los dedos. Entonces se bajará lentamente la presión en unos mmHg por segundo, hasta que se oiga el primer ruido de Korotkoff. La desaparición del ruido marca habitualmente la presión diastólica. La PA debe medirse en ambos brazos y también con el paciente de pie en la primera visita a la consulta. El brazo con las lecturas más altas deberá utilizarse en revisiones futuras para reducir la incoherencia en las mediciones obtenidas en las diversas visitas.

Los dispositivos semiautomáticos basados en un método oscilométrico se utilizan cada vez más para medir la PA en los estudios de hipertensión arterial y en la práctica clínica. Si el instrumento ha sido validado y se han seguido los procedimientos correctos respecto a la posición del paciente, estos dispositivos eliminan el error de observador y requieren menos tiempo del personal. Compruebe en www.dableducational.org si el equipo que utiliza ha sido validado.

Aunque revisar las mediciones de la PA sigue siendo el patrón de referencia para valorar la respuesta al tratamiento en los estudios controlados y aleatorizados, cada vez se usan más las mediciones de la PA en el domicilio obtenidas por el paciente, un amigo o un familiar para el seguimiento terapéutico.[25-27] Animar a los pacientes hipertensos a que automonitoricen su PA tiene la ventaja de implicarles en su propia asistencia, y es un procedimiento rentable. La monitorización ambulatoria de la PA (MAPA), en la que la PA se mide y registra a intervalos frecuentes a lo largo del día (habitualmente, cada 15 o 30 min), ofrece información pronóstica importante en pacientes no tratados y actualmente se requiere su empleo en algunas directrices para establecer el diagnóstico de hipertensión arterial.[11] La MAPA está indicada para el diagnóstico de la «hipertensión arterial de bata blanca», en la que la PA está elevada en la consulta pero es normal o está controlada fuera de ella, y en la hipertensión enmascarada, en la que la PA es normal o está controlada en la consulta pero está elevada en otras situaciones. La MAPA es útil para diagnosticar la hipertensión episódica y la resistencia al tratamiento. Las desventajas de la MAPA comprenden su coste elevado y la incomodidad que representa para el paciente.

Evaluación en el laboratorio

En ausencia de pistas específicas sobre una hipertensión secundaria en la anamnesis y la exploración física, la evaluación inicial básica analítica y electrocardiográfica debe ser la habitual (cuadro 28-4). El electrocardiograma (ECG) debe formar parte de la evaluación inicial de todos los pacientes hipertensos, con el fin de evaluar el daño de órganos diana. Si se detecta una hipertrofia ventricular izquierda evidente deberá confirmarse mediante ecocardiografía. El análisis de orina, la medición de la creatinina sérica y el cálculo de la filtración glomerular (FGc) utilizando la ecuación modificada en cuatro partes de la Diet in Renal Disease son útiles para valorar el daño de los riñones como órganos diana. Estas mediciones son en especial importantes en los pacientes mayores con hipertensión de larga evolución, en los que la NC es un problema en aumento que requiere modificar el tratamiento antihipertensivo, por ejemplo administrando diuréticos más potentes. La medición de la albuminuria y el cálculo del cociente albúmina/creatinina en muestras de orina aleatorias de la primera micción matutina tiene

Cuadro 28-4 Pruebas de laboratorio habituales

Electrocardiograma de 12 derivaciones
Análisis de orina (compruebe la microalbuminuria en pacientes con diabetes)
Glucemia
Hematocrito
Potasio sérico
Creatinina sérica y filtración glomerular calculada
Perfil de lipoproteínas
Albúmina en orina

valor predictivo para las enfermedades renales y cardiovasculares, en especial en diabéticos.

La medición de potasio sérico aporta pistas importantes respecto a la hipertensión secundaria, como la que se encuentra en el hiperaldosteronismo. La elevación de la glucosa sérica debe llevar a un estudio más detallado, dada la importante interacción entre hipertensión y diabetes. Aunque no forma parte propiamente del estudio diagnóstico de la hipertensión, también debe evaluarse el perfil de las lipoproteínas, por la tendencia a coincidir varios factores de riesgo. Por el contrario, no se recomienda determinar la actividad de renina plasmática y la aldosterona en plasma y orina en la fase inicial de evaluación del paciente hipertenso, si bien ambas mediciones pueden tener su importancia en el diagnóstico de la hipertensión secundaria resistente, como se comenta en el capítulo 31.

Visión general del tratamiento del paciente hipertenso

Una vez finalizada la evaluación inicial del paciente, deben tomarse las decisiones terapéuticas. El algoritmo del JNC 7 (fig. 28-2) es una guía útil en la mayoría de los casos. Deben ponerse en marcha las modificaciones del estilo de vida que se comentan a lo largo de este capítulo, y se mantendrán en todos los pacientes hipertensos. En los casos que requieran tratamiento farmacológico, primero habrá que identificar las indicaciones más urgentes, como la insuficiencia cardíaca, un IM reciente, riesgo alto de cardiopatía isquémica, diabetes, NC y prevención de accidentes cerebrovasculares recurrentes, ya que su presencia orienta la selección de la medicación antihipertensiva. Si no se detectan, el tratamiento se basa en el estadio de la hipertensión. Una vez iniciado, debe programarse el seguimiento periódico, cuya frecuencia depende del nivel de control de la PA que se logre y de la presencia de otros factores de riesgo cardiovasculares o daño de órganos diana.

Hipertensión resistente

El diagnóstico de hipertensión resistente se establece cuando el paciente no puede conseguir sus objetivos de PA a pesar del tratamiento con las dosis máximas de tres o más fármacos antihipertensivos de clases diferentes, uno de los cuales sea un diurético.[22,28] Aunque la causa de la hipertensión resistente es casi siempre multifactorial, hay algunos factores habituales como las características del estilo de vida (obesidad, ingesta alta de alcohol e ingesta excesiva de sodio), causas farmacológicas (fármacos simpaticomiméticos o AINE) y causas secundarias de hipertensión (aldosteronismo primario, NC, estenosis de la arteria renal y apnea obstructiva del sueño) (cuadro 28-5; v. cuadro 28-2). La causa más frecuente de la hipertensión resistente es la sobrecarga de volumen. En una encuesta del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) reciente se describió que la prevalencia de la hipertensión resistente al tratamiento en los adultos hipertensos tratados en EE. UU. ha aumentado desde el 15,9 (1998 a 2004) al 28% (2005 a 2008).[28,29] En esta encuesta nacional, la hipertensión resistente al tratamiento se asoció a cuatro más de los siguientes factores: cuatro o más visitas para asistencia sanitaria por año, obesidad, NC y puntuación de riesgo coronario de Framingham a 10 años mayor del 20%.

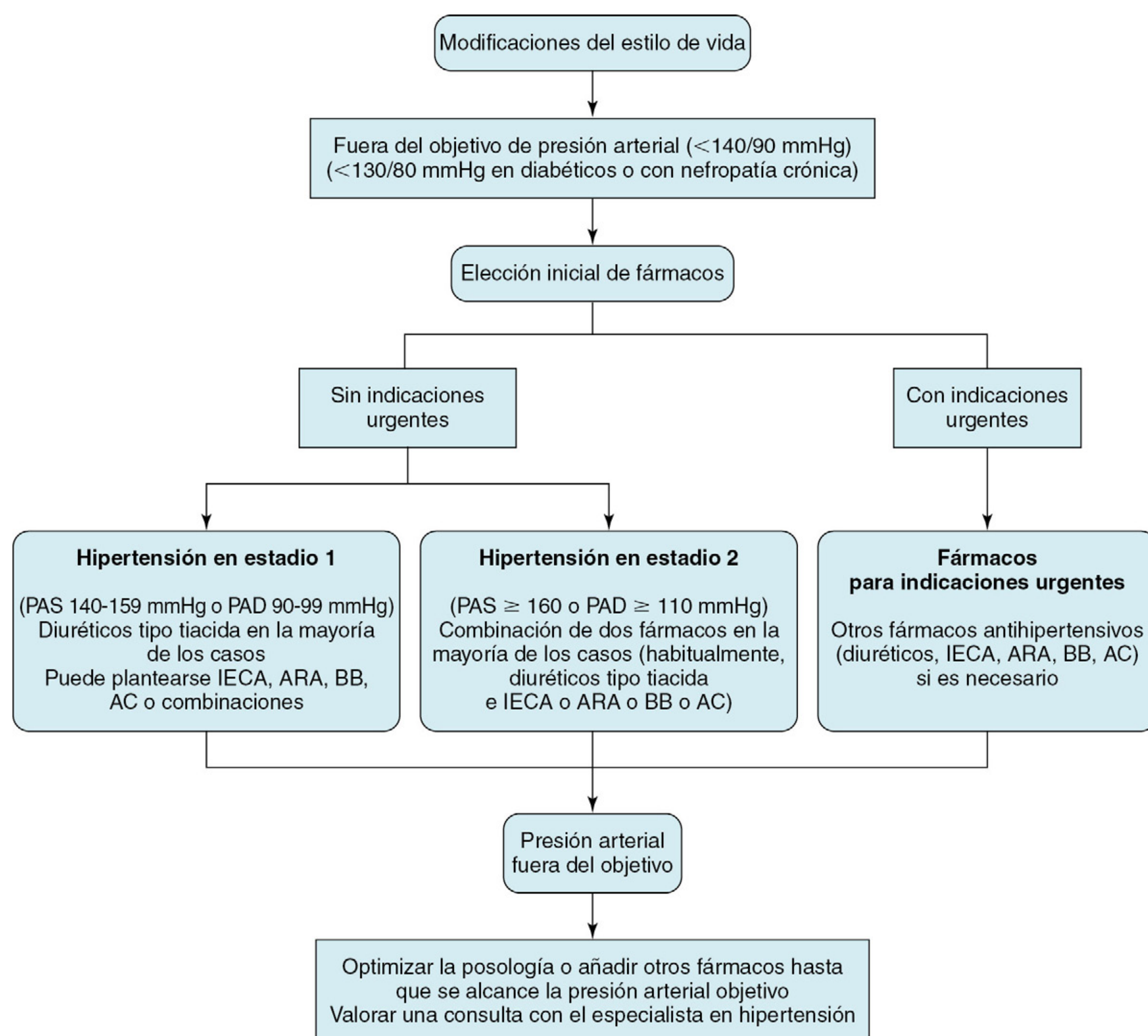


FIGURA 28-2 Algoritmo para el tratamiento de la hipertensión arterial. *AC*, antagonista del calcio; *ARA*, antagonistas del receptor de angiotensina II; *BB*, β-bloqueante; *IECA*, inhibidor de la enzima conversora de angiotensina; *PAD*, presión diastólica; *PAS*, presión sistólica. *(Modificado de Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National High Blood Pressure Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.* Hypertension *2003;42:1206-1252.)*

Cuadro 28-5 Causas de hipertensión resistente

Sobrecarga de volumen
- Ingesta excesiva de sodio
- Retención de volumen por enfermedad renal
- Tratamiento inadecuado con diuréticos

Hipertensión medicamentosa o por otra causa
- Dosis inadecuada de los fármacos
- Combinaciones inadecuadas
- Hipertensión inducida por fármacos (v. cuadros 28-1 y 28-2)

Trastornos asociados
- Obesidad
- Ingesta excesiva de alcohol

Causas secundarias de hipertensión arterial (v. cuadro 28-2)

Modificado de Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-1252.

Cumplimiento con los medicamentos antihipertensivos

Según la NHANES, el 50,1% de todos los adultos hipertensos de EE. UU. tiene su PA controlada, y solo el 69% de los que reciben tratamiento para su hipertensión.[2] La mayoría de los pacientes con hipertensión requiere tratamiento farmacológico para alcanzar sus objetivos de PA, y es necesario mantener el cumplimiento con los medicamentos antihipertensivos a lo largo del tiempo para alcanzar y mantener el control de la PA. Al evaluar a los pacientes que no alcanzan sus objetivos de PA es importante tener en cuenta el incumplimiento con los regímenes prescritos, la prescripción de dosis de los medicamentos antihipertensivos en número inadecuado o insuficiente (lo que se conoce como inercia terapéutica) o el empleo de combinaciones inadecuadas.[21,28] Muchos pacientes no toman sus medicamentos como se les prescriben, o no los toman, directamente. El cumplimiento bajo y la pérdida del cumplimiento de las prescripciones farmacológicas en el tiempo son los principales factores contribuyentes a una PA no controlada en pacientes con hipertensión de nueva aparición o ya establecida, y se asocian a resultados adversos y costes mayores de asistencia sanitaria.[21,30-33] En un estudio reciente de ámbito nacional, el 27% de los participantes con hipertensión arterial y NC no estaban tomando los medicamentos antihipertensivos según la prescripción.[33] En un metaanálisis, la razón de posibilidades (intervalo de confianza [IC] al 95%: 1,6 a 7,37) del control de la hipertensión arterial fue 3,44 veces mayor en los pacientes cumplidores frente a los no cumplidores.[31]

La valoración del cumplimiento con los medicamentos antihipertensivos en el entorno ambulatorio es un primer paso importante para entender la eficacia de los tratamientos prescritos, identificar las barreras al tratamiento y mejorar el control de la PA. No hay un patrón de referencia que permita medir el cumplimiento en la consulta o la clínica, si bien hay algunas técnicas disponibles que incluyen herramientas validadas de autoinformación, sistemas electrónicos para monitorizar el cumplimiento, tasas de repetición de las recetas en la farmacia y recuentos de pastillas.[34] Se han identificado muchas barreras para el cumplimiento farmacológico, que pueden clasificarse en propias del paciente, propias de la enfermedad, propias de la medicación y barreras logísticas.[33,35,36] De esta manera, se obtiene un marco de trabajo que facilita la comunicación con los pacientes sobre su cumplimiento (cuadro 28-6).

Por otro lado, las intervenciones destinadas a mejorar el cumplimiento se han clasificado en varios grupos amplios: *intervenciones formativas para pacientes,* como una docencia práctica, *intervenciones conductuales para pacientes,* con motivación del paciente, diseño de envases de fármacos, material de apoyo, recordatorios y simplificación de las pautas posológicas, *intervenciones dirigidas al personal sanitario* e *intervenciones complejas* o *combinadas para pacientes,* por ejemplo, intervenciones educativas más intervenciones conductuales.[37] Se han investigado muchas estrategias con el objetivo de mejorar el cumplimiento, pero ninguna de ellas ha demostrado ser mejor por sí sola. En revisiones sistemáticas de estudios clínicos se ha demostrado que las intervenciones conductuales,[38-41] las intervenciones formativas para el personal sanitario[42-44] y las intervenciones combinadas para pacientes[42,43] mejoran el cumplimiento, mientras que los efectos de las intervenciones formativas para pacientes solas no han sido concluyentes. Al existir diversas barreras que afectan al cumplimiento, y no haberse identificado una intervención que por sí sola sea el patrón de referencia para mejorar el cumplimiento, está justificado utilizar abordajes centrados en el paciente en los que se adapten las intervenciones para superar las barreras específicas de cada caso.[44] A la hora de implantar las intervenciones destinadas a mejorar el cumplimiento se tendrá en cuenta la implicación de otros profesionales sanitarios, además de los médicos, en particular de aquellos especializados en el consejo farmacéutico o en las intervenciones conductuales. Esta táctica ha mejorado el cumplimiento y reducido la presión asistencial en relación con el tiempo del médico en las consultas masificadas.[45,46]

Los médicos y el personal sanitario en general deben considerar el cumplimiento bajo como un factor contribuyente al control insuficiente de la PA y deberán transmitir a sus pacientes su importancia, valorar las estrategias que permitan superar las barreras existentes e implicar activamente a los pacientes para mejorar el cumplimiento.

Cuadro 28-6 Barreras al cumplimiento farmacológico[32,34,35]

Específicas del paciente
Olvido
Creencias y opiniones
Falta de información sobre la hipertensión arterial
Falta de apoyo social
Calidad de vida
Cuidados dependientes

Barreras específicas de la enfermedad
Carácter asintomático de la enfermedad
Depresión/síntomas depresivos
Enfermedades asociadas

Barreras específicas de la medicación
Efectos secundarios
Complejidad del régimen farmacológico
Coste de los medicamentos
Uso de medicinas complementarias y alternativas

Barreras logísticas
Frecuencia de las visitas para asistencia sanitaria
Repetición de las prescripciones
Acceso a la asistencia sanitaria

Modificaciones del estilo de vida: perspectiva general

La adopción de un estilo de vida saludable es un componente fundamental de la prevención y el tratamiento de la hipertensión arterial. A pesar de que disponemos de tratamientos eficaces, el control de la PA en los adultos hipertensos en EE. UU. es de solo el 50,1%.[2] Además de la resistencia al tratamiento y del cumplimiento farmacológico insuficiente, el estilo de vida insalubre es un factor contribuyente importante al mal control de la PA. Los factores de riesgo dietéticos de sobra conocidos que afectan al riesgo de PA alta son una ingesta baja de potasio, ingesta excesiva de sal, consumo importante de alcohol, exceso de peso y consumo insuficiente de fruta, verdura y productos lácteos bajos en grasa.[47] En la investigación clínica, que incluye estudios controlados y aleatorizados, se demuestra que la modificación del estilo de vida, solo o en combinación con medicamentos antihipertensivos, disminuye la PA y mejora la eficacia de estos últimos y disminuye el riesgo cardiovascular.[1,47-51]

Las principales recomendaciones de modificaciones del estilo de vida en el informe JNC 7 consisten en mantener un peso corporal normal, seguir una dieta rica en fruta, verdura y productos lácteos bajos en grasa, reducir la ingesta de sodio en la dieta, participar en una actividad física regularmente y limitar el consumo de alcohol (tabla 28-2).[50-56] Aumentar el consumo de potasio en la dieta reduce la PA y debe formar parte del plan para la prevención y el tratamiento de la hipertensión.[57-59] En un informe del Institute of Medicine sobre ingesta

TABLA 28-2 Modificaciones del estilo de vida para el tratamiento de la hipertensión

CATEGORÍA	RECOMENDACIÓN PARA LA MODIFICACIÓN	INTERVALO APROXIMADO DE REDUCCIÓN DE LA PRESIÓN SISTÓLICA
Peso	Mantener el peso corporal normal (IMC 18,5-24,9 kg/m^2)	5-20 mmHg/10 kg de pérdida de peso
Actividad física	Participar en una actividad física aeróbica regularmente, como caminar con brío al menos 30 min/día la mayoría de los días de la semana	4-9 mmHg
Plan dietético	Consumir una dieta rica en frutas, verduras y productos lácteos bajos en grasa con menor contenido de grasa saturada y total	8-14 mmHg
Sodio en la dieta	Reducir la ingesta de sodio en la dieta a ≤100 mmol/día (2,4 g de sodio o 6 g de cloruro sódico)	2-8 mmHg
Potasio en la dieta	Aumentar la ingesta de potasio en la dieta a 120 mmol/día (4,7 g)	2-7 mmHg
Consumo de alcohol	Limitar el consumo a ≤2 copas al día (30 g de etanol, como 700 ml de cerveza, 300 g de vino o 100 g de *whisky*) en la mayoría de los varones, y no más de una copa al día (15 g de etanol) en personas de menor peso y en mujeres	2-4 mmHg

Los efectos de implantar esas modificaciones dependen de la dosis y del tiempo, y podrían ser más altos en algunas personas.
Tomado de Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-1252.

de electrólitos y agua en la dieta se dan algunas recomendaciones sobre la ingesta de potasio y sodio.[60] La ingesta recomendada de potasio es de 4,7 g (120 mmol) al día, que contrasta con una ingesta media de aproximadamente 2 a 3 g de potasio al día en adultos en EE. UU., mientras que para el sodio se fijó en 1,5 g/día (65 mmol) en adultos jóvenes, 1,3 g/día en personas entre 56 y 70 años y 1,2 g/día en los ancianos de 71 años de edad y mayores. Se estableció un límite superior de la ingesta de sodio de 2,3 g (100 mmol) al día. Estas recomendaciones están avaladas por una declaración de posición reciente de la American Society of Hypertension sobre los abordajes dietéticos utilizados para reducir la PA.[47]

Abordajes prácticos para favorecer las modificaciones del estilo de vida

Se pueden conseguir variaciones individuales del estilo de vida, siempre que los procedimientos utilizados sean prácticos, aborden las barreras y sean relevantes para el paciente. Mantener el cambio de comportamiento en un sujeto a largo plazo constituye un reto, dada la potencia de las fuerzas culturales, las normas sociales y los intereses comerciales para favorecer un estilo de vida sedentario, una dieta insuficiente y el consumo excesivo de calorías.[47] Los médicos y otro personal sanitario, con su ejemplo y su consejo, pueden influir en la disposición de sus pacientes a introducir modificaciones en su estilo de vida. Traducir las evidencias científicas en el comportamiento en la práctica clínica representa retos específicos en relación con el tratamiento del paciente con hipertensión, debido, en parte, a la naturaleza asintomática y crónica de la afección y a las limitaciones en cuanto a duración y ámbito que afectan a las visitas rutinarias a la consulta. No obstante, en la práctica clínica es viable efectuar evaluaciones sencillas, como medir la estatura y el peso para calcular el IMC, dar un consejo básico del tipo «coma menos y muévase más» y favorecer otras modificaciones del estilo de vida. Varios factores influyen en el éxito de los intentos del médico y del resto del personal sanitario en conseguir modificar el estilo de vida: estructura organizativa de la consulta, habilidades del personal sanitario y disponibilidad de algoritmos de tratamiento en los que se incluyan los recursos locales.[47]

Hay otros factores asociados al cumplimiento de las recomendaciones para el tratamiento de la hipertensión. En el marco conceptual que se presenta en la figura 28-3 se esboza la relación entre los factores de riesgo de cumplimiento bajo de los regímenes prescritos, malos resultados clínicos y aumento de costes y de utilización de recursos.[35] No sorprendentemente, los pacientes valoran mucho su calidad de vida, en general, y cómo se encuentran, en particular, y es probable que el cumplimiento de las recomendaciones se optimice si se resaltan las mejoras de la calidad de vida asociadas a las modificaciones del estilo de vida que llevan, en último término, a la mejoría de los resultados clínicos. El cumplimiento mejorará mucho si se simplifican los cambios de comportamiento y se reducen los efectos secundarios del régimen terapéutico.

BARRERAS PARA MODIFICAR EL ESTILO DE VIDA

Para ser eficaz alentando las modificaciones del estilo de vida, los médicos y el personal sanitario deben entender los factores de riesgo y las barreras que se desprenden de sus recomendaciones. Existen dos categorías generales de barreras que contribuyen al incumplimiento: *específicas del sistema* (es decir, acceso general, asistencia sanitaria y barreras ambientales) y *específicas del paciente*. En cuanto a las primeras, se incluye el acceso inadecuado a los alimentos correctos y a instalaciones deportivas, debido a su elevado coste, y la baja disponibilidad o la falta de medios de transporte hasta la tienda de comestibles y las instalaciones de recreo comunitarias. Otras barreras que se encuentran son el acceso insuficiente a los centros de asistencia sanitaria y al personal sanitario para la evaluación y el tratamiento de la hipertensión arterial, además de los escasos conocimientos del médico y el personal sanitario sobre las recomendaciones de estilo de vida, incluidos los abordajes prácticos para su cumplimiento. Los factores ambientales, como el clima o el vecindario poco seguro, también contribuyen al cumplimiento farmacológico insuficiente.

Las barreras específicas de los pacientes comprenden la falta de información sobre la enfermedad y sobre la importancia de las modificaciones del estilo de vida en su tratamiento, así como la falta de motivación para realizar modificaciones conductuales. Otras barreras específicas del paciente son la presencia de enfermedades concomitantes, como la artritis o una enfermedad pulmonar, que reducen la calidad de vida, limitan la capacidad de participar en los regímenes de ejercicio y aumentan la complejidad del tratamiento. Más aún, es posible que los antecedentes culturales y religiosos del paciente no concuerden con las opciones dietéticas o con el aumento de la actividad física. Estas barreras pueden hacer, por sí solas o junto a otros factores, que el paciente utilice tratamientos poco convencionales o alternativos que podrían afectar negativamente al cumplimiento de las modificaciones del estilo de vida. Para aconsejar sobre los mejores abordajes prácticos de modificación del comportamiento es importante conocer mejor esas barreras y su relevancia en cada caso concreto.

ABORDAJES QUE FOMENTAN LA ADOPCIÓN DE MODIFICACIONES DEL ESTILO DE VIDA

Para superar las barreras a las modificaciones del estilo de vida es útil seguir dos estrategias generales para el tratamiento de la PA alta y sus complicaciones: una dependiente del sistema en función de la población y otra dirigida dependiente del paciente. La primera de ellas intenta conseguir un desplazamiento hacia abajo en la curva de distribución de la PA en la población general. Ejemplos de este abordaje son facilitar el acceso a las opciones de estilo de vida más saludable para la población general; disminuir el contenido de sodio, grasa saturada y calorías en los alimentos elaborados; proporcionar información sobre las calorías en los puntos de venta de restaurantes y tiendas de alimentación; enriquecer los alimentos con minerales como el potasio; hacer que las autoridades y los empresarios creen incentivos que favorezcan estilos

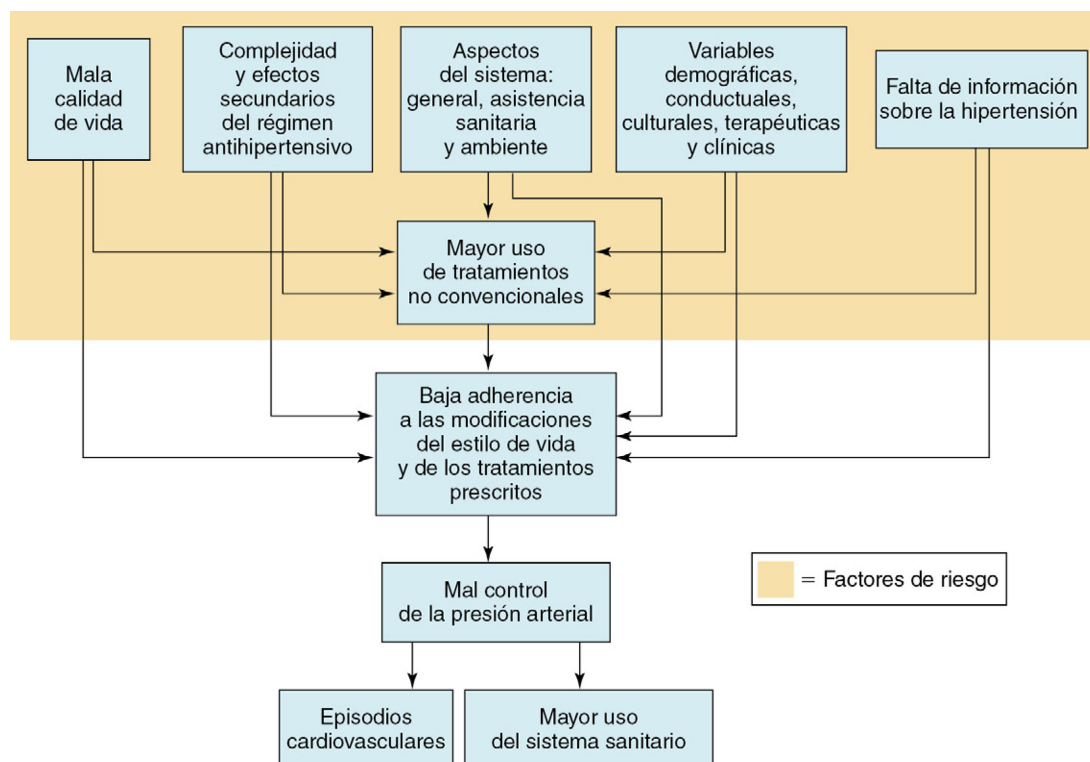


FIGURA 28-3 Factores asociados al cumplimiento de los regímenes terapéuticos antihipertensivos por el paciente. *(Modificado de Krousel-Wood MA, Thomas S, Muntner P, et al. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients.* Curr Opin Cardiol *2004;19:357-362.)*

de vida saludables, y proporcionar las oportunidades convenientes para el ejercicio en la comunidad.[1,47,58]

La visita a la consulta brinda la oportunidad de implantar el abordaje dirigido dependiente del paciente. En este caso, el personal sanitario puede explorar las barreras específicas del paciente para el cumplimiento y adaptar las recomendaciones a cada caso. La asesoría no es eficaz por sí sola. Un dato clave que influye en la modificación del estilo de vida es la valoración de la disposición del paciente a cambiar y a equilibrar la interacción con la disposición del paciente de adoptar estilos de vida saludables.

Disposición para el cambio

La valoración de la disposición para el cambio de un paciente se basa, en parte, en los estadios del cambio deseado,[61] de forma que la disposición para seguir las recomendaciones de cambios en el estilo de vida se clasifica en cuatro estadios: 1) *estadio de precontemplación* («no lo haré»); 2) *estadio de contemplación* («podría» en 6 meses); 3) *estadio de preparación* («lo haré» en 30 días), y 4) *estadio de acción* («lo hago» en menos de 6 meses).

Con un diseño basado en estrategias de entrevistas de motivación,[62] el comité de difusión del Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) apuntaba a que los médicos y el resto del personal sanitario deben seguir el acrónimo PICE (de *permiso, interés, confianza* y *equilibrio*) para explicar a los pacientes las recomendaciones de su estilo de vida.

Permiso: pida permiso al paciente para hablar de las modificaciones de su estilo de vida.

Interés: evalúe la disposición del paciente para el cambio. Juzgue su interés en adoptar las modificaciones del estilo de vida en una escala de 1 a 10 (una puntuación mayor indica un interés mayor).

Confianza: pregunte al paciente en qué medida está seguro de poder controlar su comportamiento.

Equilibrio: equipare el mensaje del personal sanitario con el interés y la confianza del paciente en sí mismo.

Por ejemplo, en el entorno de un consultorio, si el paciente afirma que su nivel de interés en adoptar modificaciones del estilo de vida es de 6 en una escala de 1 a 10, el médico deberá seguir expresando afirmaciones que motiven el cambio, como: «¿Qué le haría pasar a un 7 u 8?». Si el paciente expresa un interés bajo en modificar los comportamientos, el médico deberá preguntar al paciente: «¿Le gustaría saber por qué deseo que cambie?».

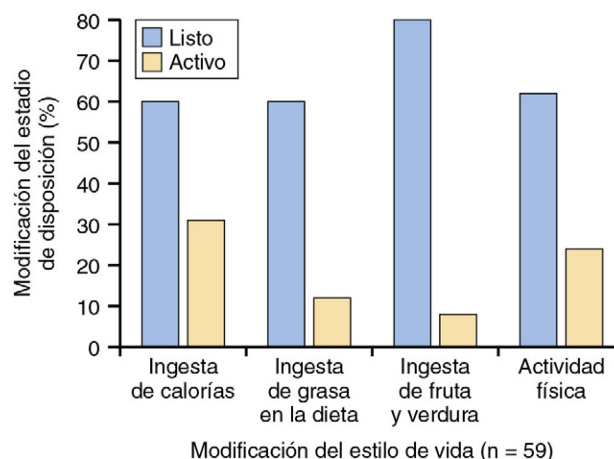


FIGURA 28-4 Estadio de disposición en función de la modificación del estilo de vida. *(Modificado de Taylor WC, Hepworth JT, Lees E, et al. Readiness to change physical activity and dietary practices and willingness to consult healthcare providers.* Health Res Policy Systems *2004;2:2.)*

En la figura 28-4 se muestra la disposición al cambio en la actividad física y en tres prácticas dietéticas en 59 adultos de minorías atendidos en tres centros de salud comunitarios.[63] La disposición para el cambio y el interés en comunicarse con el personal sanitario, que fueron dimensiones independientes en este estudio, se relacionaron significativamente con la actividad física pero no con las costumbres dietéticas. Los pacientes que estaban listos para el cambio o que participaban activamente en una actividad física estaban significativamente más interesados en hablar sobre la actividad física que los clasificados como no dispuestos a aumentar la actividad física. El objetivo es llevar a los pacientes a lo largo de un continuo de modificaciones, porque llegar a la disposición para el cambio es un paso clave hacia el éxito a la hora de adoptar un estilo de vida más saludable. A los médicos y al personal

sanitario les gustaría utilizar una herramienta sencilla para evaluar la disposición del paciente y su confianza en sí mismo para el cambio en busca de modificaciones diferentes del estilo de vida. Una herramienta de este tipo puede utilizarse en línea en www.hindawi.com/journals/apm/2011/215842 y es muy útil para identificar qué comportamientos del estilo de vida deben abordarse primero y cómo establecer los objetivos específicos del paciente y evaluar sus progresos a lo largo del tiempo.[64]

CONSEJOS PARA EL ÉXITO EN LA ADOPCIÓN DE PRÁCTICAS DIETÉTICAS MÁS SALUDABLES

Una forma de reforzar el interés y la confianza del paciente en sí mismo a la hora de adoptar prácticas dietéticas más saludables es proporcionarle directrices sencillas para que elija las mejores opciones que pueda integrar con facilidad en su rutina diaria. Comprender el contenido nutricional de los alimentos que ingiere es un primer paso importante para que el paciente elija aquellos que tengan menos sodio, grasa y calorías y que sean más ricos en minerales como potasio y calcio. Leer las etiquetas de los alimentos y relacionar el contenido en nutrientes con las recomendaciones del estilo de vida antes de adquirir los productos facilita el cumplimiento. Existen alimentos que contienen menos sodio y grasa, pero el paciente debe darse cuenta de que términos como «bajo en grasa» y «sin grasa» no son sinónimos, como tampoco lo son «bajo en sodio» y «sin sodio» (tablas 28-3 y 28-4). También debe ser consciente del tamaño de las raciones cuando analice el contenido calórico de los alimentos que compra. Por ejemplo, las calorías por ración de la mayoría de los cereales son aproximadamente 110, pero para el cereal A el tamaño de la ración puede ser de 1/4 de taza y para el cereal B puede ser de 1 taza. El paciente se sorprendería al comprobar que cada vez que ingiere una taza del cereal A está consumiendo 440 cal. Si elige refrigerios que son ricos en potasio (plátano, tomate, batatas y verduras de hoja verde) aumentará el cumplimiento de las recomendaciones de este metal.

Se alentará a los pacientes para que cambien los alimentos procesados, como alimentos enlatados y comidas congeladas, por otros frescos no procesados o congelados en fresco. La forma de procesar los alimentos tiene un efecto enorme en su contenido de minerales, por ejemplo, el contenido de sodio de los guisantes procesados enlatados (23,6 mmol/100 g) es mucho mayor que el contenido correspondiente de los guisantes frescos o congelados en fresco (0,1 mmol/100 g). Por el contrario, el contenido de potasio de los guisantes frescos o congelados en fresco (8,1 mmol/100 g) es mucho mayor que el correspondiente en los guisantes enlatados (2,5 mmol/100 g). El paciente deberá llevar un sencillo registro de los alimentos y bebidas que consuma. Ese registro aportará una información muy valiosa para el paciente y para el personal sanitario. Por ejemplo, se puede consultar el registro de alimentos y bebidas consumidos durante 2 semanas, para confirmar el consumo de seis sodas de 330 ml (no dietéticas) al día, una información que podría dar pie a una conversación con el paciente sobre el contenido de azúcar, sodio y calorías de la soda y los beneficios de cambiar a agua o a otras bebidas con menos calorías. En algunos casos, es mucho mejor llevar un registro más detallado que permita identificar el contenido de calorías, sodio y potasio de los alimentos.

Varias recomendaciones pueden ayudar a los pacientes con sobrepeso u obesos a reducir su ingesta de calorías. Pueden limitar su consumo de alimentos grasos si leen las etiquetas y eligen las opciones sin grasa, bajas en grasa y con menos calorías. Si comen con frecuencia fuera de casa, pueden hacer modificaciones en la forma de preparación, cambiando la carne frita por carne a la parrilla y pidiendo verduras al vapor en lugar de patatas fritas u horneadas. Se evitarán los alimentos y bebidas con contenido alto de azúcar, y se reducirá gradualmente el tamaño de las porciones, resistiéndose al deseo de solicitar raciones «supergrandes» de alimentos. Las frutas y verduras frescas pueden usarse para reemplazar refrigerios más ricos en calorías, como las patatas chips y las galletas. Las personas que busquen dietas estructuradas pueden adoptar planes como la dieta Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), disponible en línea en www.nih.gov/news/pr/apr97/Dash.htm (v. capítulo 26). La dieta DASH y otras parecidas son seguras y pueden usarse en la población general, pero no se recomiendan en personas con NC debido a su alto contenido de potasio, fósforo y proteínas.[47]

También pueden darse algunos consejos para reducir satisfactoriamente la ingesta de sodio en la dieta. Se alentará la compra de alimentos frescos o congelados en fresco y la lectura detallada de las etiquetas, eligiéndose las opciones con reducción de sal y evitándose los alimentos ricos en sodio, como los frutos secos, las patatas chips, los embutidos, la mayoría de las comidas rápidas y de los alimentos envasados, los encurtidos y las aceitunas. Se alentará el cambio de la sal de mesa por pimienta, zumo de limón, ajo, especies, mostaza, hierbas y sustitutos de la sal, así como evitar, o al menos, limitar, la utilización del salero. En los restaurantes, las personas que quieran reducir el contenido de sodio y calorías deben pedir algunas modificaciones en la preparación de los alimentos, como hacer que la salsa o el aliño de la ensalada se ponga a un lado del plato, para limitar la cantidad consumida.

TABLA 28-3 Lenguaje sobre la grasa utilizado en las etiquetas

Sin grasa	<0,5 g por ración
Bajo en grasas saturadas	≤1 g por ración
Bajo en grasa	≤3 g por ración
Con reducción de grasa	Al menos un 25% menos de grasa que la versión normal
Ligero en grasa	Mitad de la grasa en comparación con la versión normal

TABLA 28-4 Lenguaje sobre el sodio utilizado en las etiquetas

Sin sodio	<5 mg por ración
Sodio muy bajo	≤35 mg por ración
Sodio bajo	≤140 mg por ración
Comida baja en sodio	≤140 mg por ración de 200 g
Ligero en sodio	Al menos un 50% menos de sodio por ración que la versión normal
Con sodio reducido o menos sodio	Al menos un 25% menos de sodio por ración que en la versión normal
No salado/sin sal añadida	No se ha añadido sal durante su procesamiento

CONSEJOS PARA EL ÉXITO AL AUMENTAR LA ACTIVIDAD FÍSICA

Participar en un programa de ejercicio regularmente es la mejor forma de aumentar y mantener una actividad física moderada o intensa durante al menos 30 min la mayoría de los días de la semana (5 como mínimo). Estos 30 min pueden acumularse en tres sesiones de 10 min separadas a lo largo de un período de 24 h. Las actividades de calentamiento y enfriamiento deben formar parte de la rutina, junto al uso de calcetines y zapatos debidamente ajustados y de la ropa adecuada para el ejercicio. Si los pacientes hacen poco o ningún ejercicio se les dará instrucciones para que empiecen lentamente, con una intensidad y duración menores de las actividades, acumulando hasta 30 min al día 5 días a la semana. Los regímenes adecuados incluyen la utilización regularmente de una cinta de vídeo con ejercicios (30 min/día al menos 5 día/semana), participación en un programa de natación durante 90 min al día al menos 4 días por semana, caminar durante 1 h al menos 3 días por semana o jugar al tenis durante 2 h en días alternos. Los pacientes que elijan un plan que tenga objetivos realistas, que encajen en su horario habitual y que sean apropiados para su presupuesto tienen más probabilidades de cumplirlo. Además de participar en un programa formal de ejercicio, pueden incorporarse otros abordajes prácticos en la rutina diaria de una persona, como utilizar las escaleras en lugar del ascensor para subir o bajar uno o dos pisos, aparcar más lejos de la entrada del edificio para caminar más y levantarse para cambiar el canal de la televisión en lugar de utilizar el mando a distancia.

CONSEJOS GENERALES PARA ADOPTAR ESTILOS DE VIDA MÁS SALUDABLES

Organizar el apoyo social y revisar periódicamente los avances con un consejero especializado ayuda a adoptar y mantener los estilos de vida saludables. A menudo, la participación de un familiar o amigo es de gran ayuda. Los consejeros entrenados en las técnicas de modificación

del comportamiento proporcionan perspectivas muy valiosas sobre las estrategias de modificación del estilo de vida específicas de cada paciente. Como cada vez son más las personas que buscan opciones dietéticas saludables y abordajes prácticos para aumentar la actividad física, también aumentarán la demanda y las oportunidades para que la población general alcance este objetivo, creando una retroalimentación permanente entre los abordajes poblacionales dependientes del sistema y los abordajes dirigidos dependientes del paciente. A medida que se difunda la adopción de estilos de vida más saludables, también aumentarán la demanda y el suministro de alimentos accesibles bajos en grasa y bajos en hidratos de carbono y de frutas y verduras frescas o congeladas en fresco para la población general.

Conclusiones

Después de terminar la evaluación inicial del paciente se deben tomar decisiones sobre la elección del tratamiento. El algoritmo JNC 7 puede servir como guía para la mayoría de los pacientes. En aquellos casos que necesiten tratamiento farmacológico, recomendamos identificar primero las indicaciones más urgentes, como la insuficiencia cardíaca o un IM reciente, que puedan orientar la elección de la medicación antihipertensiva. Si no hay ninguna indicación urgente, el tratamiento se basa en el estadio de la hipertensión.

Se alentará a todos los pacientes a que inicien y mantengan las modificaciones del estilo de vida que se comentan en este capítulo, ya que se ha demostrado que modificaciones como la pérdida de peso, el aumento de la actividad física y las modificaciones dietéticas mejoran el control de la PA. La adopción oportuna de esas modificaciones puede reducir el daño de órganos diana relacionado con la hipertensión e interrumpir el costoso ciclo de este trastorno crónico tan prevalente. Es necesario prestar una atención minuciosa al cumplimiento de la medicación prescrita. Las tasas de control de la PA mejorarán a medida que aumente el número de pacientes que integran opciones más saludables en su rutina diaria y que cumplen con los medicamentos antihipertensivos según lo prescrito, lo que nos acercará al objetivo de Healthy People 2020.[6]

BIBLIOGRAFÍA

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-1252.
2. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010;303(20):2043-2050.
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al., American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(4):e18-e209.
4. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension* 2008;52(5):818-827.
5. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, et al. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension* 2004;44(4):398-404.
6. U.S. Department of Health and Human Services, Office of Disease Prevention and Promotion. Healthy People 2020. 2011, Washington, DC. Accessed 2011 Dec 13 at http://healthypeople.gov/2020/topicsobjectives2020/default.aspx.
7. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287(8):1003-1010.
8. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365(9455):217-223.
9. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903-1913.
10. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: Do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation* 2010;122(3):300-310.
11. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B, Guideline Development Group. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *Br Med J* 2011;343:d4891-d4896.
12. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-2158.
13. National Heart, Lung and Blood Institute. Clinical Practice Guidelines. Accessed 2011 Dec 13 at http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/index.htm.
14. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-753.
15. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
16. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *Br Med J* 2008;336:1475-1482.
17. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611-619.
18. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008;118:2243-2251.
19. Graham IM, Stewart M, Hertog MG. Factors impeding the implementation of cardiovascular prevention guidelines: findings from a survey conducted by the European Society of Cardiology. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:839-845.
20. Krousel-Wood M, Islam T, Muntner P, et al. Association of depression with antihypertensive medication adherence in older adults: cross-sectional and longitudinal findings from CoSMO. *Ann Behav Med* 2010;40(3):248-257.
21. Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E, et al. Predictors of decline in medication adherence: results from the Cohort Study of Medication Adherence among Older Adults. *Hypertension* 2011;58:804-810.
22. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment—a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117(25):e510-e526.
23. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 2004;109(6):733-739.
24. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Associations for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease)—summary of recommendations. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17(9):1383-1397.
25. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1. Blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the subcommittee of professionl and public education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2005;45:142-161.
26. Ghuman N, Campbell P, White WB. Role of ambulatory and home blood pressure recording in clinical practice. *Curr Cardiol Rep* 2009;11(6):414-421.
27. Pickering TG, White WB, Giles TD, et al. When and how to use self (home) and ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Soc Hypertens* 2010;4(2):56-61.
28. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation* 2011;124(9):1046-1058.
29. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011;57(6):1076-1080.
30. Caro JJ, Salas M, Speckman JL, Raggio G, Jackson JD. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. *CMAJ* 1999;160(1):31-37.
31. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 2002;40(9):794-811.
32. Esposti LD, Saragoni S, Benemei S, et al. Adherence to antihypertensive medications and health outcomes among newly treated hypertensive patients. *Clinicoecon Outcomes Res* 2011;3:47-54.
33. Krousel-Wood MA, Muntner P, Islam T, Morisky DE, Webber LS. Barriers to and determinants of medication adherence in hypertension management: perspective of the cohort study of medication adherence among older adults. *Med Clin North Am* 2009;93(3):753-769.
34. Hawkshead J, Krousel-Wood MA. Techniques of measuring medication adherence in hypertensive patients in outpatient settings: advantages and limitations. *Dis Manag Health Outcomes* 2007;15:109-118.
35. Krousel-Wood M, Thomas S, Muntner P, Morisky D. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. *Curr Opin Cardiol* 2004;19(4):357-362.
36. Ogedegbe G, Harrison M, Robbins L, Mancuso CA, Allegrante JP. Barriers and facilitators of medication adherence in hypertensive African Americans: a qualitative study. *Ethn Dis* 2004;14:3-12.
37. Krousel-Wood M, Hyre A, Muntner P, Morisky DE. Methods to improve medication adherence in hypertensive patients: current status and future directions. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:296-300.
38. Conn VS, Hafdahl AR, Cooper PS, et al. Interventions to improve medication adherence among older adults: meta-analysis of adherence outcomes among randomized controlled trials. *Gerontologist* 2009;49(4):447-462.
39. Roter DL, Hall JA, Merisca R, et al. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. *Med Care* 1998;36(8):1138-1161.
40. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure–lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004;164(7):722-732.
41. Wetzels GE, Nelemans P, Schouten JS, Prins MH. Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review. *J Hypertens* 2004;22(10):1849-1855.
42. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002;288(22):2868-2879.
43. Takiya LN, Peterson AM, Finley RS. Meta-analysis of interventions for medication adherence to antihypertensives. *Ann Pharmacother* 2004;38(10):1617-1624.
44. Krousel-Wood M, Hyre A, Muntner P, Morisky D. Methods to improve medication adherence in patients with hypertension: current status and future directions. *Curr Opin Cardiol* 2005;20(4):296-300.
45. Cutrona SL, Choudhry NK, Stedman M, et al. Physician effectiveness in interventions to improve cardiovascular medication adherence: a systematic review. *J Gen Intern Med* 2010;25(10):1090-1096.
46. Morgado MP, Morgado SR, Mendes LC, Pereira LJ, Castelo-Branco M. Pharmacist interventions to enhance blood pressure control and adherence to antihypertensive therapy: review and meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68(3):241-253.
47. Appel LJ, Giles TD, Black HR, et al. ASH position paper: dietary approaches to lower blood pressure. *J Am Soc Hypertens* 2010;4(2):79-89.
48. Chen ST, Maruthur NM, Appel LJ. The effect of dietary patterns on estimated coronary heart disease risk: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3(5):484-489.
49. Maruthur NM, Wang NY, Appel LJ. Lifestyle interventions reduce coronary heart disease risk: results from the PREMIER Trial. *Circulation* 2009;119(15):2026-2031.
50. Chobanian AV, Hill M. National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Sodium and Blood Pressure: a critical review of current scientific evidence. *Hypertension* 2000;35(4):858-863.



51. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension* 2000;35(2):544-549.
52. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344(1):3-10.
53. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157(6):657-667.
54. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med* 2001;135(12):1019-1028.
55. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;136(7):493-503.
56. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001;38(5):1112-1117.
57. Cook NR, Obarzanek E, Cutler JA, et al. Joint effects of sodium and potassium intake on subsequent cardiovascular disease: the Trials of Hypertension Prevention follow-up study. *Arch Intern Med* 2009;169(1):32-40.
58. Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens* 2003;17(7):471-480.
59. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002;288(15):1882-1888.
60. Panel on Dietary Reference Intakes for Electrolytes and Water. *Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. Institute of Medicine of the National Academies*, Washington, DC, 2005, National Academies Press.
61. Prochaska JO, Velicer WF. The transtheoretical model of health behavior change. *Am J Health Promot* 1997;12(1):38-48.
62. Miller WR, Rollnick S. *Motivational interviewing: preparing people for change*, 2nd ed, New York, 2002, The Guilford Press.
63. Taylor WC, Hepworth JT, Lees E, et al. Readiness to change physical activity and dietary practices and willingness to consult healthcare providers. *Health Res Policy Syst* 2004;2(1):2.
64. Gillespie ND, Lenz TL. Implementation of a tool to modify behavior in a chronic disease management program. *Adv Prev Med* 2011:215842.

CAPÍTULO 29 Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial

Joseph J. Saseen

Perspectiva general

El tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial ha evolucionado mucho en las últimas décadas. En el pasado, los diuréticos tiacidas y los β-bloqueantes eran los más recomendados como tratamientos de primera línea utilizados solos, ya que las evidencias de referencia demostraban la reducción del riesgo de episodios cardiovasculares (CV).[1-3] No obstante, se han introducido fármacos más modernos como los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (ECA), antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) II y antagonistas del calcio (AC). Estos fármacos se han evaluado en estudios de resultados y se ha demostrado su eficacia en la prevención de los episodios CV. Además, las últimas evidencias de los estudios de resultados han aclarado la importancia de otros fármacos, como los β-bloqueantes y los antagonistas α, en el tratamiento de la hipertensión arterial.[4,5]

Son muchas las consideraciones importantes que influyen en el tratamiento farmacológico de la hipertensión, como la selección de cada fármaco y de las clases de fármacos y la elección de la monoterapia o del tratamiento combinado en la fase inicial. También es necesario evaluar continuamente su eficacia y las reacciones adversas. Los médicos tienen la opción de ajustar la dosis y de modificar el tratamiento añadiendo o modificando el existente para conseguir los valores objetivo de la presión arterial (PA). Asimismo, es esencial promover y optimizar el cumplimiento con el tratamiento para lograr un efecto óptimo. En este capítulo se revisan todos estos aspectos.

Principios del tratamiento

Tratamiento basado en la evidencia

El principio rector prevalente del tratamiento de la hipertensión arterial es tratar con la intención de reducir el riesgo de episodios CV y, por tanto, reducir la morbilidad y la mortalidad CV. Los estudios de resultados han demostrado claramente que varios fármacos antihipertensivos reducen el riesgo de episodios CV.[6-8] Además, los resultados de estudios clínicos comparativos de resultados[9] y estudios clínicos en pacientes con enfermedades cardiovasculares (ECV) concomitantes han hecho que los médicos puedan definir mejor el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial basado en la evidencia.

Objetivos de presión arterial

La mayoría de las directrices contemporáneas respalda un objetivo de PA menor de 140/90 mmHg en la mayoría de los pacientes con hipertensión arterial y menor de 130/80 mmHg para pacientes con diabetes o nefropatía crónica (NC).[8,10] Existe cierta controversia sobre si este objetivo más bajo debe hacerse extensivo a los pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC), enfermedad vascular ateroesclerótica no coronaria (accidente cerebrovascular isquémico o enfermedad arterial periférica) o con riesgo a 10 años de cardiopatía isquémica basado en una puntuación de riesgo de Framingham del 10% o menor.[10] Esta última recomendación apareció en una declaración científica de la American Heart Association (AHA) de 2007, pero después se modificó y fue eliminada en el informe de 2011 sobre mediciones de resultados de adultos con EAC elaborado por el Physician Consortium for Performance Improvement en colaboración con el Hypertension Task Force del American College of Cardiology Foundation (ACCF)/AHA/American Medical Association (AMA).[11] A partir de la ausencia de estudios en los que se comparen directamente los resultados clínicos de pacientes con EAC tratados hasta diversos objetivos de PA y de la heterogeneidad de resultados en los estudios en los que pacientes coronarios con una PA inicial menor de 140/90 mmHg recibieron fármacos antihipertensivos, el grupo de trabajo mencionado recomendó establecer un objetivo de PA más conservador, menor de 140/90 mmHg, como medición del resultado. Los autores reconocieron que los objetivos más bajos pueden ser apropiados en algunos pacientes con EAC o con otras afecciones, pero no está claro cómo podrían ser identificados con fiabilidad para medir los objetivos de resultados.

Más aún, las evidencias actuales han puesto en duda si los objetivos más intensivos de PA, es decir, menor de 130/80 mmHg, proporcionan beneficios clínicos adicionales en comparación con el objetivo estándar de PA menor de 140/90 mmHg en otros grupos de pacientes, incluidos los que tienen hipertensión no complicada,[12,13] diabetes,[14] NC[15] y diabetes y EAC simultáneamente.[16] Con independencia del objetivo que seleccionen los médicos, la reducción de la PA hasta un objetivo es una estrategia terapéutica clínicamente aceptable. Para lograr los objetivos de PA se necesita combinar el tratamiento farmacológico con la modificación del estilo de vida.

Cómo seleccionar el tratamiento farmacológico

Los médicos deben seleccionar el tratamiento farmacológico antihipertensivo que haya demostrado que reduce el riesgo de episodios CV, además de reducir la PA. También deben considerar el riesgo CV basal del paciente hipertenso. Identificar si el paciente presenta indicaciones urgentes para un fármaco específico es el primer paso para seleccionar el tratamiento antihipertensivo adecuado, tal como se resume en la figura 29-1. A continuación, se debe valorar la eficacia en la reducción de la PA, reduciendo el riesgo de episodios adversos y de otras características propias del paciente para orientar mejor y estrechar

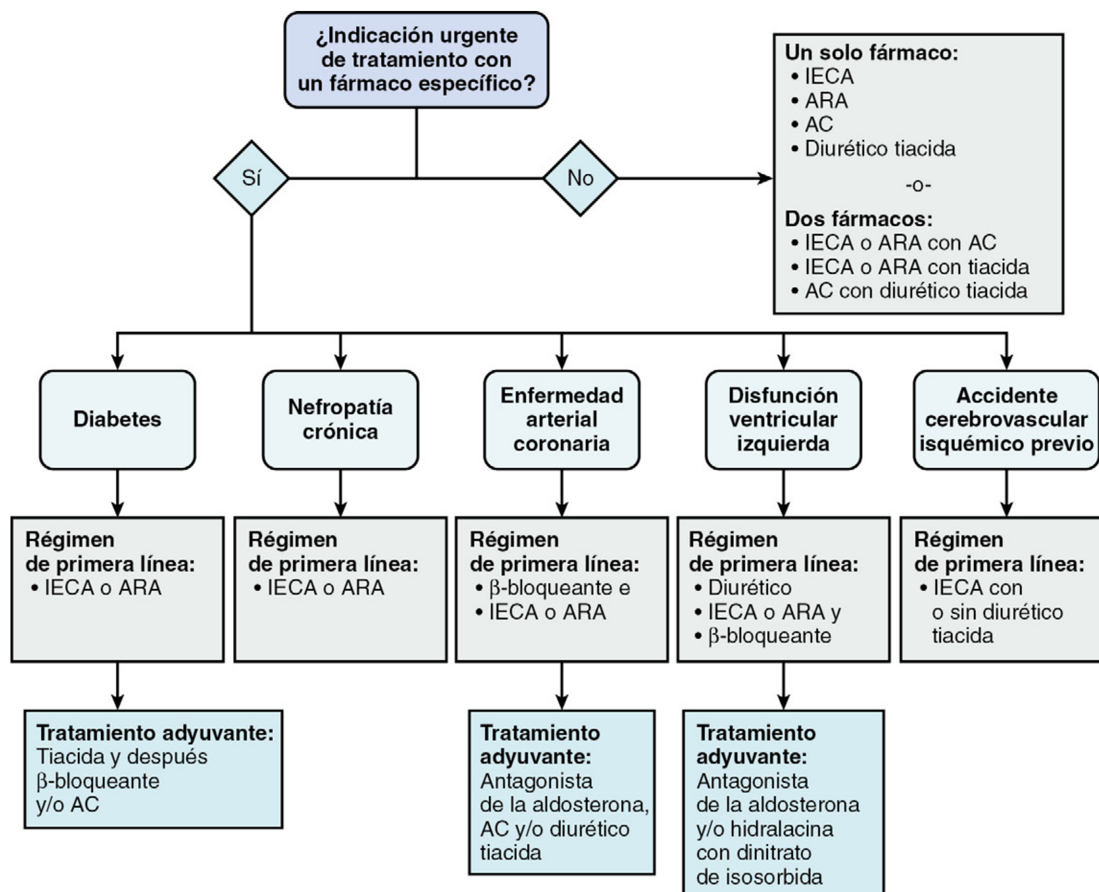


FIGURA 29-1 Algoritmo de tratamiento de la hipertensión basado en las directrices del Joint National Committee (JNC 7) y de la declaración científica de la American Heart Association de 2007.[8,10] Los regímenes de primera línea son tratamientos que han demostrado reducir el riesgo de episodios cardiovasculares en la situación dada de cada paciente. *AC,* antagonista del calcio; *ARA,* antagonista del receptor de angiotensina; *IECA,* inhibidor de la enzima conversora de angiotensina.

la selección de cada fármaco, en particular cuando se identifique más de una opción de tratamiento farmacológico.

Hipertensión no complicada

Hay muchos abordajes farmacoterapéuticos apropiados de primera línea para pacientes con hipertensión arterial que no tienen enfermedades asociadas, lo que obligaría a seleccionar un determinado tratamiento farmacológico antihipertensivo. En la mayoría de las directrices se identifican las cinco clases siguientes de fármacos como opciones de primera línea para pacientes con hipertensión no complicada: 1) diuréticos tiacidas; 2) β-bloqueantes; 3) inhibidores de la ECA; 4) ARA, o 5) AC.[8] Todos ellos reducen los episodios CV en pacientes con hipertensión arterial. Además, en el Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) se recomienda utilizar diuréticos tiacidas en la mayoría de los pacientes, cuando se utiliza un solo tratamiento farmacológico o como primer componente de una combinación de dos fármacos. Esta recomendación se basó en varios estudios controlados y aleatorizados, incluido el Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), en el que se comparó un diurético tiacida con placebo u otros tratamientos activos.[17] Algunas directrices y declaraciones científicas han relegado el uso de los β-bloqueantes al rango de opciones terapéuticas de segunda línea en la hipertensión no complicada,[10,18-20] basándose en una evidencia que indica que, si bien los β-bloqueantes reducen el riesgo de episodios CV en pacientes hipertensos con mayor eficacia que el placebo, no son tan eficaces como los diuréticos tiacidas, los inhibidores de la ECA, los ARA o los AC.[4]

Pacientes con indicaciones urgentes

Las indicaciones urgentes corresponden a afecciones médicas asociadas distintas de la hipertensión para las cuales el tratamiento farmacológico antihipertensivo específico reduce el riesgo de episodios CV o de progresión de la enfermedad. Los pacientes con indicaciones urgentes tienen riesgo alto de episodios CV y deben recibir otras estrategias de reducción del riesgo CV (antiagregantes, tratamiento de la dislipemia, abandono del tabaquismo y tratamiento de la obesidad) además del tratamiento antihipertensivo dirigido específico.

DIABETES

Muchos pacientes con diabetes, tipo 1 o tipo 2, tienen hipertensión y necesitan tratamiento farmacológico antihipertensivo. Además, en su mayoría necesitan al menos dos o tres fármacos para lograr controlar la PA. En muchas directrices y declaraciones de expertos se recomienda que los pacientes con diabetes e hipertensión arterial reciban tratamiento con un inhibidor de la ECA o con un ARA como tratamiento de primera línea[21,22] porque se ha demostrado que así se reduce el riesgo de episodios CV y la progresión de la enfermedad renal en este grupo de pacientes.[23-25]

Pueden añadirse otros fármacos antihipertensivos al inhibidor de la ECA o al ARA para controlar la PA en función de las necesidades. Normalmente se recomienda usar un diurético como primer tratamiento añadido. Los resultados del Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation Post Trial Observational Study (ADVANCE) apoyan la combinación de un inhibidor de la ECA con una tiacida para reducir la enfermedad micro- y macrovascular en pacientes con diabetes,[26] mientras que otros datos apoyan la utilización de AC en estos casos.[24,25,27,28] Estos fármacos no tienen efectos adversos metabólicos y no afectan al control de la glucemia en la diabetes. Su uso como tratamiento adyuvante normalmente es eficaz y seguro, por tanto, los médicos eligen un AC antes que un diurético tiacida como primer tratamiento adyuvante en pacientes con hipertensión y diabetes. La American Society of Hypertension (ASH) recomienda utilizar un tratamiento AC dual, dihidropiridina más no dihidropiridina, como posible opción en diabéticos con hipertensión difícil de controlar, ya que este abordaje aporta efectos antihipertensivos aditivos.[21,29]

Cuando se necesita un diurético como tratamiento adyuvante en un paciente con diabetes, normalmente se recomienda un diurético tiacida si el cálculo de la filtración glomerular (FGc) es de 30 ml/min/1,73 m^2 o

mayor.[22] Si es menor debe valorarse un diurético del asa.[22] Además, la ASH identifica la clortalidona como el diurético tiacida más indicado, ya que se usa en estudios clínicos y sienta las bases de los datos de resultados CV.[21]

Los β-bloqueantes también tienen efectos beneficiosos en el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con diabetes[30,31] y se planteará usar un β-bloqueante como tercer o quizás cuarto fármaco adyuvante para controlar la PA en estos casos.[21] Si bien hay riesgo de hiperglucemia con los β-bloqueantes, es pequeño y varía en función del fármaco utilizado. Por ejemplo, en el estudio Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives (GEMINI) se demostró que el carvedilol no tenía efectos importantes en la glucosa en pacientes con diabetes, al contrario que el metoprolol.[32]

NEFROPATÍA CRÓNICA

El JNC 7 considera la NC una indicación urgente para usar un inhibidor de la ECA o un ARA.[8] Por lo que respecta a los objetivos de identificar esta indicación urgente, la NC en estadio 3 o superior se define como: 1) una FGc menor de 60 ml/min/1,73 m^2 (que se correlaciona con una creatinina sérica > 1,3 mg/dl en mujeres o > 1,5 mg/dl en varones), o 2) albuminuria (>300 mg/día o >200 mg/g de creatinina).[8] El tratamiento de la NC en este estadio 3 o superior con un inhibidor de la ECA o un ARA reduce la tasa de progresión de la enfermedad renal y la PA en pacientes con NC y proteinuria.

Los diuréticos son necesarios en los pacientes hipertensos con NC, tanto para controlar la PA como para regular el volumen. En pacientes con NC con un FGc de 30 ml/min/1,73 m^2 o mayor se recomienda usar una tiacida o un diurético tipo tiacida,[22] pero debe utilizarse un diurético del asa cuando el FGc es menor que el umbral de 30 ml/min/1,73 m^2 o cuando el paciente desarrolla una sobrecarga de volumen y edema.[22]

ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

Los pacientes con EAC (es decir, antecedentes de infarto de miocardio [IM], angina crónica estable o síndrome coronario agudo) tienen riesgo alto de episodios CV recurrentes y muerte CV. La EAC se considera una indicación urgente del tratamiento antihipertensivo específico, ya que logra reducir el riesgo de enfermedad CV.[33-36] Los β-bloqueantes son el pilar del tratamiento farmacológico en pacientes con hipertensión arterial y EAC, debido a sus beneficios demostrados a largo plazo.[33-36] En pacientes con IM agudo los β-bloqueantes reducen el riesgo de muerte en más de un 20%[37] y en pacientes con EAC reducen la estimulación del miocardio, equilibran el aporte y la demanda de oxígeno en el mismo y tratan los síntomas de isquemia. Es necesario añadir un inhibidor de la ECA o un ARA para reducir aún más el riesgo de episodios CV, probablemente al prevenir la remodelación cardíaca adversa.[33-36] Estos beneficios se obtienen incluso cuando no se necesite reducir la PA.[10,38]

El tratamiento adyuvante con un β-bloqueante más un inhibidor de la ECA (o un ARA) puede reducir tanto al PA como el riesgo de episodios CV en pacientes con EAC. Los diuréticos tiacida o tipo tiacida son tratamientos adyuvantes demostrados. Un AC también es adecuado para tratar los síntomas de isquemia. Si se añade a un β-bloqueante, se debe elegir un AC dihidropiridina para evitar el riesgo de bradicardia excesiva e incluso el bloqueo cardíaco, que se ve cuando se utilizan combinaciones de un β-bloqueante y un AC no dihidropiridina. Si no puede usarse un β-bloqueante debido a una contraindicación o a efectos secundarios intolerables, sería preferible usar un AC no dihidropiridina debido a su capacidad de reducir la frecuencia cardíaca y la demanda miocárdica de oxígeno.

DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA

El tratamiento farmacológico antihipertensivo se ha estudiado ampliamente en pacientes con disfunción ventricular izquierda (VI) o insuficiencia cardíaca sistólica y se ha demostrado que mejora la función del VI y reduce los episodios CV relacionados, como las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y muerte CV. Estos efectos están mediados, al menos en parte, por mecanismos distintos del descenso de la PA. El tratamiento con un «régimen estándar» con un diurético, un inhibidor de la ECA o un ARA y un β-bloqueante adecuado reduce el riesgo de episodios CV en pacientes con disfunción del VI.[8,10,39] Los diuréticos, principalmente un diurético del asa, mejoran o previenen la sobrecarga de líquido además de reducir la PA y prevenir los episodios CV. El inhibidor de la ECA (o el ARA) y el β-bloqueante se utilizan para reducir el riesgo de episodios CV y el riesgo de muerte. Un ARA es una alternativa aceptable en los pacientes que no toleran el inhibidor de la ECA.[40-43] El β-bloqueante combinado con un inhibidor de la ECA (o un ARA) reduce el riesgo de episodios CV y el riesgo de muerte y aumenta la fracción de eyección.[39] No obstante, la administración del β-bloqueante debe comenzar con las dosis iniciales recomendadas (dosis bajas), que se ajustarán al alza según proceda hasta alcanzar la dosis objetivo. Solo el metoprolol, el carvedilol y el bisoprolol han sido objeto de estudios suficientes como para recomendar su uso en pacientes con disfunción del VI.[39]

Además del régimen estándar con un diurético, un inhibidor de la ECA o un ARA y un β-bloqueante adecuado, se han estudiado varios tratamientos adyuvantes.[39] Si se añade un antagonista de la aldosterona se reduce aún más el riesgo de episodios CV en pacientes con insuficiencia cardíaca leve o grave y en los pacientes con IM reciente.[44-46] Otra opción es añadir un ARA al régimen estándar que ya incluya un inhibidor de la ECA.[47] Sin embargo, la mayoría de los médicos prefiere añadir un antagonista de la aldosterona antes que un ARA a un régimen estándar que incluya un inhibidor de la ECA, ya que el ARA solo reduce el riesgo de algunos episodios CV, como la hospitalización por insuficiencia cardíaca, pero no el de muerte.[47] Por último, en afroamericanos la adición de hidralacina en combinación con dinitrato de isosorbida es una opción que reduce el riesgo de episodios CV.[48]

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO PREVIO

Los antecedentes de accidente cerebrovascular, específicamente si es isquémico, son una indicación urgente para utilizar un diurético con o sin un inhibidor de la ECA para reducir el riesgo de un segundo accidente cerebrovascular.[8,49,50] En un metaanálisis de siete estudios controlados y aleatorizados se demostró que los diuréticos solos o en combinación con inhibidores de la ECA, pero no los β-bloqueantes o los inhibidores de la ECA solos, redujeron el riesgo de accidente cerebrovascular recurrente, IM y episodios CV totales, si bien no tuvo efecto en la tasa de mortalidad. Los AC y los ARA no se evaluaron en ninguno de los estudios incluidos.

En el Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) se confirmó que se puede reducir el accidente cerebrovascular recurrente en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular isquémico cuando se añade un diurético tipo tiacida a un inhibidor de la ECA.[51] La tasa de accidentes cerebrovasculares recurrentes se redujo con esta combinación, incluso cuando la PA antes del tratamiento era menor de 140/90 mmHg, no así cuando se usó un inhibidor de la ECA en monoterapia.

No se ha demostrado definitivamente que el tratamiento con ARA en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular reduzca el riesgo de accidente cerebrovascular recurrente o episodios CV. En el estudio Morbidity and Mortality After Stroke: Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention (MOSES) se demostró una reducción mayor del accidente cerebrovascular recurrente con ARA en comparación con un AC dihidropiridina, indicando que los criterios de valoración CV se reducen con ese tratamiento en pacientes con accidente cerebrovascular previo.[52] Por el contrario, en el estudio Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular isquémico mostraron tasas parecidas de accidente cerebrovascular recurrente y de episodios CV con ARA en comparación con placebo.[53] Por lo tanto, aún no se ha establecido la función de los ARA en la prevención secundaria del accidente cerebrovascular isquémico.

Perspectiva general de las clases de fármacos

Hay muchas clases de fármacos que pueden usarse para el tratamiento de la hipertensión arterial. Las clases de fármacos antihipertensivos más utilizados son los inhibidores de la ECA, los ARA, los AC y los diuréticos tiacida o de tipo tiacida. Los β-bloqueantes, los antagonistas de la aldosterona y los α-bloqueantes también son muy utilizados como tratamiento adyuvante o en pacientes con indicaciones urgentes. Estas clases de fármacos se resumen en la tabla 29-1.

Inhibidores de la enzima conversora de angiotensina

Los inhibidores de la ECA pueden usarse como tratamiento de primera línea para la hipertensión no complicada y se incluyen en todos los regímenes de primera línea en pacientes con indicaciones



TABLA 29-1 Perspectiva general de las clases de fármacos antihipertensivos más utilizados

CLASE	MECANISMO DE ACCIÓN	FUNCIÓN EN EL TRATAMIENTO	EVITAR EL USO EN	SITUACIONES CON POSIBLES EFECTOS FAVORABLES	SITUACIONES CON POSIBLES EFECTOS DESFAVORABLES
Inhibidores de la ECA	La inhibición de la ECA disminuye la producción de la angiotensina II, que a su vez disminuye la vasoconstricción y la secreción de la aldosterona y la retención de sodio y agua. También disminuye la degradación de bradicinina y otros péptidos vasoactivos, lo que provoca vasodilatación y respuestas alérgicas	Tratamiento de primera línea o tratamiento adyuvante de la hipertensión no complicada Tratamiento de primera línea para indicaciones urgentes de diabetes, nefropatía crónica, enfermedad arterial coronaria, disfunción ventricular izquierda o accidente cerebrovascular isquémico previo	Embarazo, estenosis bilateral de la arteria renal, antecedentes de angioedema	Potasio normal o bajo, prediabetes, albuminuria	Potasio normal o alto o hiperpotasemia, depleción de volumen
Antagonistas del receptor de angiotensina	El bloqueo del receptor de angiotensina II tipo 1 disminuye los efectos de la angiotensina II, lo que disminuye la vasoconstricción, la secreción de la aldosterona y la retención de sodio y agua	Tratamiento de primera línea o tratamiento adyuvante de la hipertensión no complicada Tratamiento de primera línea para indicaciones urgentes de diabetes, nefropatía crónica, enfermedad arterial coronaria o disfunción ventricular izquierda De uso habitual como alternativa para pacientes con intolerancia a los inhibidores de la ECA	Embarazo, estenosis bilateral de la arteria renal	Potasio normal o bajo, prediabetes	Potasio normal o alto o hiperpotasemia, depleción de volumen
Antagonistas del calcio dihidropiridina	El bloqueo de la entrada de calcio en la célula a través del canal tipo L reduce la resistencia periférica total mediante vasodilatación arterial.	Tratamiento de primera línea o tratamiento adyuvante de la hipertensión no complicada Tratamiento adyuvante de la diabetes o de la enfermedad arterial coronaria	Disfunción ventricular izquierda (todos excepto amlodipino y felodipino)	Síndrome de Raynaud, ancianos con hipertensión sistólica aislada, hipertensión inducida por ciclosporina	Edema periférico, frecuencia cardíaca normal o alta o taquicardia
Antagonistas del calcio no dihidropiridina	El descenso de la entrada de calcio en la célula a través del canal tipo L disminuye la resistencia periférica total mediante vasodilatación arterial. El descenso de la contractilidad miocárdica da lugar a efectos inótropos negativos y el bloqueo de la conducción del nódulo AV disminuye la frecuencia cardíaca	Tratamiento de primera línea o tratamiento adyuvante de la hipertensión no complicada Tratamiento adyuvante de la diabetes Alternativa a los β-bloqueantes en la enfermedad arterial coronaria	Bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado, disfunción ventricular izquierda	Síndrome de Raynaud, cefalea migrañosa, arritmias, frecuencia cardíaca normal o alta o taquicardia	Edema periférico, frecuencia cardíaca normal o baja
Diuréticos tiacidas	Los efectos iniciales transitorios causan natriuresis, disminuyendo el gasto cardíaco y la volemia. Los efectos persistentes a largo plazo disminuyen la resistencia vascular periférica	Tratamiento de primera línea o tratamiento adyuvante de la hipertensión no complicada Tratamiento de primera línea para indicaciones urgentes de disfunción ventricular izquierda o accidente cerebrovascular isquémico previo Tratamiento adyuvante de la diabetes o de la enfermedad arterial coronaria	Reacciones anafilácticas o tipo Stevens-Johnson previas a fármacos tipo sulfa (las reacciones menos extremas no son una contraindicación absoluta), gota, hiponatremia o hipopotasemia	Osteoporosis o aumento del riesgo de osteoporosis, potasio normal o alto	Gota, prediabetes, potasio normal o bajo, glucosa en ayunas elevada
β-bloqueantes	El bloqueo de receptores β_1 disminuye el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca. También inhibe la liberación de renina, los efectos adrenérgicos en el sistema nervioso central y la liberación o la respuesta a catecolaminas	Tratamiento adyuvante de la hipertensión no complicada Tratamiento de primera línea para indicaciones urgentes de enfermedad arterial coronaria o disfunción ventricular izquierda Tratamiento adyuvante de la diabetes	Bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca aguda descompensada, enfermedad broncoespástica grave	Cefalea migrañosa, taquiarritmia, frecuencia cardíaca normal o alta o taquicardia, hipertiroidismo, temblor esencial, hipertensión en el preoperatorio	Enfermedad broncoespástica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síntomas de hipoglucemia, actividad física alta
Antagonistas de la aldosterona	El bloqueo del receptor de aldosterona disminuye la vasoconstricción y la retención de sodio/agua	Tratamiento adyuvante de la hipertensión resistente Tratamiento adyuvante de la enfermedad arterial coronaria o disfunción ventricular izquierda	Hipotensión, deshidratación, hiperpotasemia	Potasio normal o bajo, nefropatía crónica	Potasio normal o alto

ECA, enzima conversora de angiotensina.

urgentes (tabla 29-2).[8] Inhiben la ECA y disminuyen la producción de angiotensina II y la degradación de bradicinina, favoreciendo, por tanto, la vasodilatación.[54] Su uso no se acompaña de modificaciones compensadoras contraproducentes, como retención de sodio y agua o aumento de la frecuencia cardíaca, pero la adición de una tiacida, incluso en dosis bajas, mejora la eficacia antihipertensiva del inhibidor de la ECA porque la depleción de sodio inducida por el diurético activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y hace que la PA dependa más de la angiotensina II.[55] De igual modo, la adición de un AC dihidropiridina o no dihidropiridina mejora los efectos reductores de la PA del inhibidor de la ECA.[55] Los β-bloqueantes también pueden administrarse junto a inhibidores de la ECA, aunque el efecto escalonado en el descenso de la PA es menor. El bloqueo β de esta combinación puede ser beneficioso, ya que mitiga el aumento reactivo de la actividad de renina plasmática que acompaña al tratamiento con un inhibidor de la ECA.

Por otra parte, el tratamiento con un inhibidor de la ECA tiene beneficios que van más allá del descenso de la PA. El tratamiento a largo plazo con estos fármacos retrasa el inicio de la diabetes tipo 2[56] y puede restaurar la función endotelial en pacientes con disfunción a ese nivel y remodelar los vasos sanguíneos, y en el proceso mejora la distensibilidad vascular.[57] Al bloquear los efectos de la angiotensina II, el inhibidor de la ECA inhibe la constricción de la arteriola eferente en el glomérulo. Este efecto farmacológico se ha usado para explicar los beneficios de los inhibidores de la ECA frenando la progresión de la enfermedad renal.[58,59] Sin embargo, se desconoce si estos beneficios renales de los inhibidores de la ECA son independientes del descenso de la PA.[60]

Los inhibidores de la ECA son eficaces reduciendo la PA en la mayoría de los casos, pero son menos eficaces en monoterapia en formas de hipertensión con renina baja sensibles a la sal, como se observa a menudo en afroamericanos, diabéticos y ancianos hipertensos, salvo si se administra en dosis mayores de lo normal.[61] No obstante, las respuestas de la PA al inhibidor de la ECA son variables y algunas personas de estos grupos presentan reducciones significativas con las dosis habituales. La curva dosis-respuesta de la reducción de la PA es pronunciada con dosis bajas de inhibidores de la ECA, pero se aplana en dosis moderadas o altas. Los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA están relacionados con el estado de volumen del paciente. Cuando se produce una pérdida de volumen, intencionada (con diuréticos) o no intencionada (sudoración o ejercicio), la administración de inhibidores de la ECA puede producir descensos importantes de la PA y deterioro de la función renal hasta el punto de llegar a la insuficiencia renal aguda.

Los efectos adversos asociados a inhibidores de la ECA consisten en tos, angioedema y una forma peculiar de insuficiencia renal funcional.[62] Los inhibidores de la ECA pueden provocar tos seca, probablemente por el descenso de la degradación de los mediadores peptídicos, incluidas la sustancia P y la bradicinina. Si la tos se presenta con un inhibidor de la ECA, es improbable que el cambio a otro inhibidor de la ECA alivie este síntoma, ya que parece ser un efecto de clase. Si se presenta angioedema, el tratamiento con un inhibidor de la ECA en el futuro está contraindicado. En esas circunstancias, un ARA es una alternativa razonable,[63] aunque pocas veces se ha descrito un angioedema con ARA.

La aparición de insuficiencia renal funcional con un inhibidor de la ECA no impide seguir utilizando estos fármacos en el futuro, salvo en caso de estenosis bilateral de alto grado de las arterias renales. El inicio de un inhibidor de la ECA reduce la FG debido al descenso de los efectos constrictores inducidos por la angiotensina II en la arteriola eferente. Su efecto se limita normalmente al aumento de la creatinina sérica menor del 30% y no es razón para suspender el tratamiento.[64]

Antagonistas del receptor de angiotensina

Los ARA son las opciones de primera línea para el tratamiento de la hipertensión no complicada y son una alternativa razonable al inhibidor de la ECA en muchos pacientes con indicaciones urgentes (tabla 29-3). Los ARA obstaculizan los efectos de la angiotensina II mediante el bloqueo directo del receptor tipo 1 de la angiotensina II, pero no afectan a la producción de angiotensina II o a la degradación de bradicinina o sustancia P. La biodisponibilidad, la velocidad de absorción, el volumen de distribución y el metabolismo (es decir, si se metabolizan por el citocromo [CY] P450) varían en cada ARA, pero esas diferencias farmacocinéticas tienen pocas consecuencias prácticas.[65] La duración de la ocupación del receptor, un indicador indirecto del efecto reductor de la PA de la clase de los ARA, es más importante cuando se usan dosis bajas de estos fármacos. Todos los ARA se eliminan a través de una combinación del aclaramiento renal y hepático, lo que los distingue de los inhibidores de la ECA, que se eliminan predominantemente por vía renal.

La mayoría de los ARA está indicada para la administración una vez al día, pero en dosis bajas pueden perder eficacia al final del intervalo de administración, por lo que se necesita la administración dos veces al día. De forma parecida a los inhibidores de la ECA, algunos grupos de pacientes responden mejor (renina alta y pacientes hipertensos jóvenes) o peor (renina baja, sensible a la sal, con expansión de volumen, como los afroamericanos) a los ARA en monoterapia. También son parecidos a los inhibidores de la ECA en que la eficacia de un ARA reduciendo la PA aumenta si se añade un diurético o un AC. A partir de la experiencia con inhibidores de la ECA, cabría esperar que la adición de un β-bloqueante a un ARA tuviera un efecto adicional mínimo en la PA pero podría ser útil para el tratamiento de una indicación urgente.

En el Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) se compararon los efectos de un tratamiento con ARA frente a un tratamiento con un inhibidor de la ECA y el tratamiento combinado con ARA e inhibidores de la ECA en los episodios CV en pacientes con riesgo alto de ECV, la mayoría de los cuales tenía hipertensión.[66] El principal resultado fue que los inhibidores de la ECA y los ARA fueron eficaces por igual reduciendo la PA y previniendo los episodios CV, pero la combinación produjo un descenso adicional de la PA y ningún beneficio en la prevención de los episodios CV en comparación con la monoterapia. Además, los episodios adversos fueron más frecuentes con la combinación que con cualquiera de los tratamientos farmacológicos solos. Por lo tanto, no se recomienda usar combinaciones de inhibidores de la ECA con ARA para el tratamiento de la hipertensión no complicada.

Los ARA se han establecido sólidamente como una alternativa y, probablemente, sean equivalentes a los inhibidores de la ECA en las

TABLA 29-2 Resumen de los inhibidores de la ECA utilizados en la hipertensión arterial

FÁRMACO	INTERVALO DE DOSIS (mg/día)*	DOSIS DIARIAS	CONSIDERACIONES ESPECIALES†
Benazepril	10-80	1 o 2	El riesgo de hiperpotasemia aumenta en la nefropatía crónica grave o cuando se combinan con un diurético ahorrador de potasio, antagonista de la aldosterona, antagonista del receptor de angiotensina, inhibidor directo de la renina o suplementos de potasio Puede causar insuficiencia renal aguda en pacientes con estenosis bilateral grave de la arteria renal, estenosis grave en la arteria de un riñón solitario, depleción de volumen o insuficiencia cardíaca grave Habitualmente provoca pequeños incrementos de la creatinina sérica (normalmente, menos del 30% respecto al momento inicial) *No utilizar nunca* en el embarazo *No utilizar nunca* si hay antecedentes de angioedema La dosis inicial puede reducirse a la mitad en pacientes con riesgo de hipotensión ortostática Puede aumentar las concentraciones de litio
Captopril	75-450	2 o 3	
Enalapril	5-40	1 o 2	
Fosinopril	10-80	1 o 2	
Lisinopril	10-80	1	
Moexipril	7,5-30	1	
Perindopril	4-16	1 o 2	
Quinapril	10-80	1 o 2	
Ramipril	2,5-20	1 o 2	
Trandolapril	1-8	1 o 2	

*Se indican las dosis diarias iniciales y máximas habituales utilizadas para el tratamiento de la hipertensión.
†Aplicable a todos los fármacos de la tabla.

TABLA 29-3 Resumen de los antagonistas del receptor de angiotensina utilizados en la hipertensión arterial

FÁRMACO	INTERVALO DE DOSIS (mg/día)*	DOSIS DIARIAS	CONSIDERACIONES ESPECIALES†
Azilsartán medoxomilo	80	1	El riesgo de hiperpotasemia aumenta en la NC grave o en combinación con un diurético ahorrador de potasio, un antagonista de la aldosterona, un IECA, un inhibidor directo de la renina o suplementos de potasio Puede causar insuficiencia renal aguda en pacientes con estenosis bilateral grave de la arteria renal o estenosis grave de la arteria de un riñón solitario Habitualmente provoca pequeños incrementos de la creatinina sérica (normalmente, menor del 30% respecto al valor inicial) *No utilizar nunca* en el embarazo La dosis inicial puede reducirse a la mitad en pacientes con riesgo de hipotensión ortostática Puede aumentar las concentraciones de litio
Candesartán cilexetil	16-32	1	
Eprosartán mesilato	600-800	1 o 2	
Irbesartán	150-300	1	
Losartán potásico	50-100	1 o 2	
Olmesartán medoxomilo	20-40	1	
Telmisartán	40-80	1	
Valsartán	80-320	1	

*Se indican las dosis diarias iniciales y máximas habituales utilizadas para el tratamiento de la hipertensión.
†Aplicable a todos los fármacos de la tabla.
IECA, inhibidores de la enzima conversora de angiotensina; *NC,* nefropatía crónica.

TABLA 29-4 Resumen de antagonistas del calcio utilizados en la hipertensión arterial

FÁRMACO	INTERVALO DE DOSIS (mg/día)*	DOSIS DIARIAS	CONSIDERACIONES ESPECIALES
Dihidropiridinas			
Amlodipino	2,5-10	1	Las dihidropiridinas de acción corta (es decir, nifedipino de liberación inmediata o nicardipino de liberación inmediata) no se incluyen porque no deben utilizarse para el tratamiento de la hipertensión Los AC dihidropiridinas son vasodilatadores arteriales más potentes que los no dihidropiridinas El uso simultáneo con un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina o un antagonista del receptor de angiotensina puede reducir mucho el edema periférico
Felodipino	2,5-10	1	
Isradipino SR	5-20	1	
Nicardipino, de liberación mantenida	60-120	2	
Nifedipino, de acción prolongada	30-120	1	
Nisoldipino	17-34	1	
No dihidropiridinas			
Diltiacem, de liberación mantenida y de liberación ampliada	120-540	1	Se utiliza preferentemente en formulaciones de liberación ampliada y administración una vez al día El riesgo de bloqueo cardíaco aumenta cuando se usan en combinación con β-bloqueantes o digoxina La mayoría de los productos de diltiacem y verapamilo no son intercambiables en base equipotente miligramo a miligramo, debido a los diferentes mecanismos de liberación y a su biodisponibilidad Diltiacem AI, verapamilo HS y verapamilo PM ofrecen liberación diferida del fármaco durante varias horas después de la administración Cuando se administran por la noche pueden proporcionar una liberación cronoterapéutica del fármaco Pueden inhibir el metabolismo por el citocromo p450 3A4 y provocan interacciones con muchos fármacos Pueden aumentar las concentraciones de la ciclosporina
Verapamilo, de liberación mantenida	120-480	1 o 2	
Verapamilo, de inicio controlado, de liberación ampliada	180-480	1	
Verapamilo, de liberación mantenida, de inicio lento	100-400	1	

*Se indican las dosis diarias iniciales y máximas habituales utilizadas para el tratamiento de la hipertensión. El intervalo posológico de diltiacem varía en función del producto. Consulte las recomendaciones del fabricante para la dosis exacta.

indicaciones urgentes de diabetes, NC, EAC (post-IM) y disfunción del VI.[8,33,34,36,39,43,67-70] No obstante, los datos obtenidos en los estudios de resultado de los ARA para la prevención del accidente cerebrovascular recurrente son contradictorios.[52,53]

Los ARA tienen una tasa baja de efectos adversos y consiguen tasas de cumplimiento y persistencia altas en pacientes con hipertensión no complicada.[71] Los ARA no producen tos y el angioedema es pocas veces un problema. Los datos del estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) indican que los pacientes con angioedema debido al tratamiento con un inhibidor de la ECA no presentan angioedema con un ARA.[63]

Antagonistas del calcio

Los AC comprenden dos subclases principales de compuestos: los *dihidropiridinas* y los no *dihidropiridinas.* A su vez, se pueden subdividir en *benzodiacepinas,* como diltiacem, y *fenilalquilaminas,* como el verapamilo. Aunque todos los AC bloquean los canales de calcio tipo L y todos tienen efectos vasodilatadores, esas subclases tienen estructuras y características farmacológicas claramente diferentes (tabla 29-4).[55] Los AC pueden usarse como tratamiento de primera línea para la hipertensión no complicada y tienen una indicación urgente como tratamiento adyuvante de pacientes con diabetes y EAC.[8] Hay otros usos posibles para los AC dihidropiridina, como la hipertensión y el fenómeno de Raynaud inducidos por ciclosporina, y en cuanto a los no dihidropiridina, se pueden usar en la fibrilación auricular y la prevención de la cefalea migrañosa. Como los AC no se asocian a efectos secundarios metabólicos, el tratamiento con AC es seguro en los pacientes que presenten tales efectos con otros fármacos antihipertensivos.

Los AC dihidropiridina son vasodilatadores arteriales potentes que pueden provocar la activación del sistema nervioso simpático y provocar taquicardia refleja. Los AC no dihidropiridina son vasodilatadores arteriales menos potentes, pero tienen efectos importantes en el corazón y efectos inótropos negativos clínicamente significativos. Los AC dihidropiridina de segunda generación, como el amlodipino o el felodipino, tienen acciones selectivas en la vasculatura y efectos

escasos, o nulos, en la contractilidad cardíaca. Los AC no tienen efectos adversos metabólicos.

Los efectos adversos de los AC son previsibles, en función de sus propiedades farmacológicas.[72] El bloqueo de los canales de calcio tipo L que se produce con todos los AC reduce la presión en el esfínter esofágico inferior y provoca reflujo gastroesofágico. Normalmente, no es un efecto que limita el tratamiento. Todos los AC frenan el tiempo de tránsito gastrointestinal y aumentan el riesgo de estreñimiento. El verapamilo tiene la mayor incidencia de este efecto adverso. Los AC pueden causar hiperplasia gingival o poliuria en pocas ocasiones. Debido a la dilatación arterial potente que producen, los AC dihidropiridina provocan con frecuencia sofocos, cefalea y edema periférico, este último debido al descenso selectivo de la resistencia arteriolar, por el que aumentan las presiones hidrostáticas precapilares y se favorece el desplazamiento de líquido hacia el compartimento intersticial. El edema relacionado con los AC es dependiente de la dosis y es más frecuente en mujeres y ancianos. El edema periférico puede ser un efecto secundario limitante del tratamiento o de la dosis de los AC dihidropiridina y su resolución puede ser lenta sin una intervención pero se mitiga reduciendo la dosis de dihidropiridinas, si se añade un inhibidor de la ECA o un ARA y se aconseja al paciente a elevar las extremidades inferiores siempre que sea posible. Los diuréticos son relativamente ineficaces reduciendo el edema inducido por AC y no se recomiendan como estrategia de tratamiento. El AC debe suspenderse cuando el edema periférico es molesto y no se resuelve con la reducción de la dosis o añadiendo un inhibidor de la ECA o un ARA.

Los AC no dihidropiridina pueden provocar un bloqueo auriculoventricular (AV) y la bradicardia resultante, en particular cuando se administran en dosis altas o con fármacos simpaticolíticos, como los β-bloqueantes. Están contraindicados en pacientes con disfunción del VI debido al riesgo de reagudización de la insuficiencia cardíaca como consecuencia de sus efectos inótropos negativos. El verapamilo y el diltiacem inhiben la isoenzima 3A4 del sistema CYP450 y pueden provocar interacciones farmacológicas, por ejemplo con ciclosporina y simvastatina.

La disponibilidad de los sistemas de liberación mantenida de AC, en particular las dihidropiridinas, ha aumentado su uso debido a su mejor perfil de efectos secundarios y a la reducción más mantenida de la PA. Los AC dihidropiridina de acción corta reducen la PA bruscamente activando el sistema nervioso simpático, y podrían inducir isquemia coronaria. Este proceso no se produce con los AC dihidropiridina de acción prolongada, que reducen la PA gradualmente y sin provocar otros problemas.

Todos los grupos de pacientes responden en cierto grado a la monoterapia con AC. Los pacientes con renina baja, sensibles a la sal y con expansión de volumen, como los diabéticos y los afroamericanos, responden más a menudo a un AC que a un inhibidor de la ECA o a un β-bloqueante. Los ancianos también responden muy bien a los efectos vasodilatadores y reductores de la PA, pero se trata de generalizaciones que no pueden predecir de forma fiable la magnitud del efecto en cada paciente.

Diuréticos: tiacidas

Los diuréticos tiacida o de tipo tiacida son muy utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial (tabla 29-5). Se recomiendan como fármacos de primera línea para la hipertensión no complicada y en pacientes con indicaciones urgentes como disfunción del VI, si bien en estos últimos y en caso de accidente cerebrovascular isquémico previo se necesitan diuréticos del asa. Se ha demostrado en muchos estudios clínicos controlados que los diuréticos tiacida o de tipo tiacida disminuyen la morbilidad y la mortalidad asociadas a la hipertensión[1-3,8] y son muy eficaces reduciendo la PA en afroamericanos y ancianos. Los diuréticos se combinan bien con prácticamente todas las demás clases de fármacos antihipertensivos[73,74] y se comercializan en combinaciones de dosis fijas con la mayoría de ellas.

Los efectos de un diurético tiacida o de tipo tiacida en la PA se pueden dividir en tres fases secuenciales: 1) a corto plazo; 2) a largo plazo, y 3) crónicos.[73] En la *fase a corto plazo,* en las primeras 2 a 4 semanas, la reducción de la PA está relacionada con la reducción del gasto cardíaco y del volumen plasmático. En ese momento se produce un aumento de la actividad de renina plasmática y un incremento transitorio de la resistencia vascular periférica. Durante la *fase a largo plazo* del tratamiento diurético el gasto cardíaco y el volumen plasmático vuelven a los valores previos al tratamiento, pero la PA aún está disminuida debido al descenso persistente de la resistencia vascular periférica a pesar del aumento de la actividad de renina plasmática. El efecto antihipertensivo *crónico* de los diuréticos tiacidas está más estrechamente relacionado con una reducción persistente de la resistencia periférica total que con la reducción de volumen.[73]

La hidroclorotiacida (HCTZ) es el diurético tiacida más utilizado en EE. UU., aunque la clortalidona es el que se utilizó en muchos de los estudios clínicos de resultados de referencia.[1-3,17] El perfil de farmacocinética y farmacodinámica de la clortalidona es claramente diferente del de la HCTZ. Miligramo a miligramo, la clortalidona es 1,5 o 2 veces más potente que la HCTZ.[75] En las dosis recomendadas, la clortalidona reduce más eficazmente la presión sistólica (PAS) que la HCTZ, como se demuestra por las mediciones de la PA ambulatorias de 24 h.[76] Probablemente, este efecto se debe a que su semivida es más prolongada

TABLA 29-5 Resumen de los diuréticos más utilizados en la hipertensión arterial

FÁRMACO	INTERVALO DE DOSIS (mg/día)*	DOSIS DIARIAS	CONSIDERACIONES ESPECIALES
Tiacidas			
Clortalidona	12,5-50	1	Clase de diuréticos más eficaz para reducir la presión arterial en la mayoría de los pacientes Las dosis habituales moderan los efectos adversos metabólicos Clortalidona es 1,5 a 2 veces más potente que hidroclorotiacida Beneficios añadidos en la osteoporosis, ya que retienen calcio Los pacientes con prediabetes tienen un aumento del riesgo de progresión a diabetes tipo 2 Pueden aumentar las concentraciones de litio
Hidroclorotiacida	12,5-50	1	
Indapamida	1,25-5	1	
Del asa			
Furosemida	20-600	2	Pueden preferirse respecto a tiacidas en pacientes con NC grave o insuficiencia cardíaca crónica
Torasemida	5-10	1	
Ahorradores de potasio			
Amilorida	5-20	1	Se usan principalmente para reducir la hipopotasemia asociada a tiacidas El triamtereno solo debe usarse en combinación con la hidroclorotiacida en la indicación de hipertensión arterial No bajan significativamente la presión arterial, salvo si se usan con otro diurético El riesgo de hiperpotasemia aumenta en la NC grave o cuando se combinan con un antagonista de la aldosterona, un inhibidor de la ECA, un ARA, un inhibidor directo de la renina o suplementos de potasio
Triamtereno	37,5-75	1	

*Se indican las dosis diarias iniciales y máximas habituales utilizadas para el tratamiento de la hipertensión.
ARA, antagonista del receptor de angiotensina; *ECA,* enzima conversora de la angiotensina; *NC,* nefropatía crónica.

(50 o 60 h frente a 9 o 10 h, respectivamente).[73] Además, el efecto reductor de la PA en 24 h de la HCTZ en dosis de 12,5 a 25 mg/día, las más utilizadas en la práctica clínica, es menor que el de las demás clases de fármacos antihipertensivos, incluidos los inhibidores de la ECA, los ARA, los AC e incluso los β-bloqueantes. Por último, la HCTZ en dosis de 12,4 a 25 mg/día también es peor que la HCTZ en dosis de 50 mg/día.[77]

Los diuréticos tiacidas tienen una serie de efectos adversos metabólicos, como son la hipopotasemia, la hipomagnesemia, la intolerancia a la glucosa, la hipercolesterolemia y la hiperuricemia. Se trata de efectos adversos dependientes de la dosis que fueron más prominentes en los primeros años de uso de estos fármacos, cuando era frecuente utilizar dosis altas (100 a 200 mg/día). En las dosis utilizadas actualmente, esos efectos adversos son menos problemáticos y se pueden reducir mediante la administración simultánea de un suplemento de potasio, de un diurético ahorrador de potasio o de un inhibidor de la ECA, un ARA o un antagonista de la aldosterona. Los pacientes tratados con clortalidona en el estudio ALLHAT tuvieron una incidencia significativamente mayor de progresión a diabetes tipo 2 que los tratados con lisinopril o amlodipino, una tendencia que se ha observado sistemáticamente en otros estudios clínicos.[17,56] No obstante, la elevación de la glucemia y la diabetes de nueva aparición en el contexto del tratamiento con clortalidona en ese estudio no se asoció al aumento de riesgo de episodios de ECV.[28,78,79] No obstante, los médicos deben ser conscientes de que la probabilidad de que el tratamiento con un diurético tiacida empuje a los pacientes con riesgo muy alto de disglucemia (pacientes con prediabetes) hacia una diabetes tipo 2 es mayor que con las demás clases de fármacos antihipertensivos.

Los diuréticos del asa no reducen la PA tan bien como las tiacidas, en particular cuando se administran una vez al día. Estos fármacos deben reservarse para pacientes que necesitan tratamiento para la sobrecarga de volumen o el edema además de la reducción de la PA, y son más adecuados y eficaces que los diuréticos tiacidas reduciendo la PA y controlando el volumen en caso de NC grave (FGc < 30/min/1,73 m^2).[73]

β-bloqueantes

Los β-bloqueantes pueden dividirse en cuatro subclases en función de sus efectos farmacológicos (tabla 29-6).[58] Los *β-bloqueantes cardiose-*

TABLA 29-6 Resumen de los β-bloqueantes más utilizados en la hipertensión arterial

FÁRMACO	INTERVALO DE DOSIS (mg/día)*	DOSIS DIARIAS	CONSIDERACIONES ESPECIALES
Cardioselectivos			
Atenolol	25-100	1 o 2	Bloquean los receptores β_1 con dosis bajas o moderadas pero algunos pueden bloquear los receptores β_2 con dosis altas Se pueden usar en el asma o la EPOC en dosis bajas o moderadas El nebivolol puede provocar vasodilatación y menos efectos secundarios debido a los efectos del óxido nítrico Puede causar hipertensión de rebote si se interrumpe bruscamente Los efectos adversos metabólicos (dislipemia, hiperglucemia) son mínimos Pueden causar angina si se usan con cocaína El riesgo de bloqueo cardíaco aumenta cuando se usa en combinación con un AC no dihidropiridina o digoxina
Betaxolol	5-20	1	
Bisoprolol	2,5-20	1	
Tartrato de metoprolol	100-450	2	
Succinato de metoprolol de liberación ampliada	25-400	1	
Nebivolol	5-40	1	
No selectivos			
Nadolol	20-320	1	Bloquea los receptores β_1 y β_2 en cualquier dosis No debe usarse en asma o EPOC El bloqueo β no selectivo puede ser favorable en afecciones no cardiovasculares (p. ej., hipertiroidismo, temblor esencial o cefalea migrañosa) Puede causar hipertensión de rebote si se interrumpe bruscamente Los efectos adversos metabólicos (dislipemia o hiperglucemia) son mínimos Puede causar angina si se usan con cocaína El riesgo de bloqueo cardíaco aumenta cuando se usan en combinación con un AC no dihidropiridina o digoxina
Propranolol	40-640	2	
Propranolol, de acción prolongada	60-640	1	
Timolol	20-60	2	
Actividad simpaticomimética intrínseca			
Acebutolol	400-1.200	2	*No utilizar nunca* en pacientes con enfermedad arterial coronaria Mantiene los receptores β parcialmente estimulados mientras se mantenga el bloqueo Puede causar hipertensión de rebote si se interrumpe bruscamente Los efectos adversos metabólicos (dislipemia o hiperglucemia) son mínimos Puede causar angina si se usa con cocaína El riesgo de bloqueo cardíaco aumenta cuando se usa en combinación con un AC no dihidropiridina o digoxina
Penbutolol	20-80	1	
Pindolol	10-60	2	
α- y β-bloqueantes mixtos			
Carvedilol	12,5-50	2	Bloquea los receptores β_1, β_2 y α, provocando vasodilatación periférica adicional No usar en asma o EPOC Puede causar hipertensión de rebote si se interrumpe bruscamente El riesgo más bajo de angina de todos los β-bloqueantes si se usa con cocaína El riesgo de bloqueo cardíaco aumenta cuando se usa en combinación con un AC no dihidropiridina o digoxina
Carvedilol fosfato	20-80	1	
Labetalol	200-2.400	2	

*Se indican las dosis diarias iniciales y máximas habituales utilizadas para el tratamiento de la hipertensión.
AC, antagonista del calcio; *EPOC*, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

lectivos como atenolol, bisoprolol, metoprolol y nebivolol bloquean selectivamente los receptores β_1 cuando se usan en las dosis aprobadas. Los *β-bloqueantes no selectivos* también bloquean los receptores β_2 en el pulmón y en ocasiones provocan broncoconstricción. Los *β-bloqueantes con actividad simpaticomimética intrínseca* bloquean los receptores β_1 y a veces también los β_2, aunque también pueden mantenerlos parcialmente activados. Tienen poca o ninguna función en la práctica clínica y están contraindicados en pacientes con EAC. Los *β-bloqueantes mixtos α/β*, carvedilol y labetalol, bloquean los receptores α_1 periféricos y los receptores β_1 y β_2. Comparten las propiedades farmacológicas de los β-bloqueantes no selectivos pero con un grado menor de bloqueo α que los α-bloqueantes puros, y sus efectos α-bloqueantes se atenúan con el uso crónico.

La utilización de β-bloqueantes en la hipertensión arterial ha disminuido en los últimos años debido a su escasa eficacia en la prevención de resultados CV en estudios aleatorizados y a sus perfiles de efectos adversos. El aumento de la dosis puede provocar retención de sal y agua, lo que hace necesario añadir diuréticos como tratamiento adyuvante. La retirada brusca del β-bloqueante, en particular cuando se administra en dosis altas, puede provocar hipertensión de rebote mediada por mecanismos adrenérgicos,[55] por lo que es necesario reducir la dosis paulatinamente cuando se suspenda el tratamiento. Los β-bloqueantes administrados con verapamilo o con diltiacem pueden provocar reducciones bruscas de la frecuencia cardíaca y riesgo de bloqueo cardíaco, y esta combinación debe usarse con cautela. Se han descrito disfunción eréctil, hiperglucemia y dislipemia con β-bloqueantes, pero estos efectos se reducen utilizando dosis bajas o moderadas.[80,81] Los efectos secundarios metabólicos (hiperglucemia y dislipemia) son menos frecuentes con dosis bajas de los β-bloqueantes tradicionales, β-bloqueantes vasodilatadores (nebivolol) y bloqueantes mixtos α/β (p. ej., carvedilol) que con dosis altas.[32]

Los β-bloqueantes se consideran la opción de primera línea en los pacientes con hipertensión no complicada según las directrices JNC 7,[8] pero en las directrices y declaraciones científicas más modernas se consideran tratamiento adyuvante.[10,18] Tienen una indicación urgente para el tratamiento de la EAC, en especial después del IM, y también en la cardiopatía isquémica de riesgo alto y cuando el riesgo de disfunción del VI es mayor,[8] así como indicación urgente como tratamiento adyuvante en la diabetes.[8] Estos fármacos pueden ser útiles en pacientes con estímulo adrenérgico alto, temblor esencial, taquicardia o arritmias, pero no deben suplantar a los fármacos de primera línea más adecuados (inhibidores de la ECA, ARA, AC y diuréticos) que han demostrado ser más eficaces reduciendo el riesgo de episodios CV en pacientes con hipertensión no complicada.[4,10] Asimismo, son útiles como tratamiento adyuvante en pacientes hipertensos con respuesta de taquicardia a otras clases de fármacos antihipertensivos, como AC dihidropiridina o vasodilatadores arteriales.

Antagonistas de la aldosterona

Los dos antagonistas de la aldosterona disponibles en la clínica son la espironolactona y la eplerenona (tabla 29-7). Ambos son especialmente útiles en el tratamiento de la hipertensión resistente y en indicaciones urgentes en pacientes con EAC (después del IM) o insuficiencia cardíaca.[8]

La espironolactona es un agonista/antagonista no selectivo del receptor de esteroides que posee efectos progestágenos y antiandrógenos, además de su actividad bloqueante del receptor de aldosterona. Estos efectos secundarios pueden provocar ginecomastia dolorosa y disfunción eréctil en los varones e irregularidades menstruales en las mujeres. La ginecomastia depende de la dosis, puede ser uni- o bilateral y se puede acompañar de la aparición de masas delimitadas en las mamas. Suele ser reversible cuando se suspende el fármaco causante, pero puede necesitar un período prolongado. El inicio de acción de la espironolactona es típicamente lento, con respuesta máxima en 48 h o más después de la primera dosis, ya que se necesitan varios días de administración para que sus metabolitos activos alcancen las concentraciones plasmáticas o tisulares en equilibrio. Por el contrario, no se han identificado metabolitos activos de la eplerenona. La espironolactona ha sido muy utilizada con o sin un diurético tiacida en el tratamiento de la hipertensión no complicada y, más recientemente, como tratamiento adyuvante en pacientes con hipertensión resistente.[82]

La eplerenona ejerce un bloqueo altamente selectivo del receptor de aldosterona y la incidencia de efectos secundarios progestágenos y antiandrógenos es mucho menor, incluida la ginecomastia, que con la espironolactona,[83] de hecho, la eplerenona puede sustituir de forma segura a la espironolactona en pacientes que presenten esa complicación. El efecto reductor de la PA de eplerenona es menor que el de espironolactona y no hay tanta experiencia con su uso en la hipertensión no complicada.

La hiperpotasemia (>5,5 mEq/l) puede aparecer con cualquiera de los antagonistas de la aldosterona y es el principal factor limitante del uso de estos fármacos. Se produce normalmente cuando se administran antagonistas de la aldosterona a pacientes con NC o en combinación con otros fármacos que aumentan el potasio sérico, como los inhibidores de la ECA y los ARA.

Otros fármacos

Hay varias clases de fármacos disponibles que son eficaces reduciendo la PA y cuyo uso está aprobado para el tratamiento de la hipertensión arterial, pero que no han demostrado reducir el riesgo de episodios CV en estudios clínicos (tabla 29-8). En general, no se recomienda su uso como tratamiento de primera línea, pero pueden usarse como tratamiento adyuvante de la hipertensión no complicada y en pacientes hipertensos con enfermedades asociadas que respondan a ellos.

α-BLOQUEANTES

Los fármacos bloqueantes α_1 periféricos, o α-bloqueantes, son eficaces reduciendo la PA.[55] En dosis terapéuticas, estos fármacos bloquean los receptores α-adrenérgicos periféricos y provocan vasodilatación arterial. Es necesario comenzar el tratamiento con una dosis baja, que se irá incrementando según sea necesario para reducir el riesgo de hipotensión ortostática o síncope con la primera dosis. Este efecto se produce con todos los α-bloqueantes, en especial en pacientes con contracción de volumen, pero es menos frecuente con los fármacos de semivida más larga (doxazosina o terazosina). Pueden producir hipotensión ortostática, ya que la estimulación de los receptores periféricos α que se produce normalmente para mantener la PA cuando la persona adopta la bipedestación está atenuada o ausente. También pueden activar la retención renal de sodio compensadora y expansión de volumen, por lo que deben administrarse con un diurético salvo que las dosis se mantengan muy bajas. Los mareos, la cefalea y la somnolencia son otros efectos secundarios frecuentes.

Los α-bloqueantes no se recomiendan como antihipertensivos de primera línea en EE. UU. desde que se terminó prematuramente el tratamiento con doxazosina en el estudio ALLHAT.[5,8] Sin embargo, proporcionan alivio sintomático en pacientes con hiperplasia benigna de próstata (HBP) y mejoran la puntuación de síntomas de HBP y el flujo urinario.

TABLA 29-7 Resumen de los antagonistas de la aldosterona más utilizados en la hipertensión arterial

FÁRMACO	INTERVALO DE DOSIS (mg/día)*	DOSIS DIARIAS	CONSIDERACIONES ESPECIALES
Eplerenona	50-100	1 o 2	Contraindicados si aclaramiento de creatinina calculado < 50 ml/min, creatinina sérica > 1,8 mg/dl en mujeres o >2 mg/dl en varones, o en diabetes tipo 2 con microalbuminuria A menudo se usan como tratamiento adyuvante en la hipertensión resistente El riesgo de hiperpotasemia aumenta en la NC grave o cuando se combina con un diurético ahorrador de potasio, un inhibidor de la ECA, un ARA, un inhibidor directo de la renina o suplementos de potasio
Espironolactona	25-50	1 o 2	

*Se indican las dosis diarias iniciales y máximas habituales utilizadas para el tratamiento de la hipertensión.
ARA, antagonista del receptor de angiotensina; *ECA,* enzima conversora de angiotensina; *NC,* nefropatía crónica.

TABLA 29-8 Resumen de otros fármacos antihipertensivos

CLASE	FÁRMACO	INTERVALO DE DOSIS (mg/día)*	DOSIS DIARIAS	CONSIDERACIONES ESPECIALES
Bloqueantes α_1	Doxazosina Prazosina Terazosina	1-16 2-20 1-20	1 2 o 3 1 o 2	Riesgo alto de hipotensión ortostática, en especial con la primera dosis Los pacientes deben levantarse de la cama o la silla despacio, para reducir el riesgo de hipotensión ortostática Otros beneficios sintomáticos en la hiperplasia benigna de próstata
Inhibidor directo de la renina	Aliskirén	150-300	1	Puede causar hiperpotasemia en pacientes con NC y diabetes o en los que reciben un diurético ahorrador de potasio, un antagonista de la aldosterona, un inhibidor de la ECA o un ARA Puede causar insuficiencia renal aguda en pacientes con estenosis bilateral grave de la arteria renal o estenosis grave en la arteria de un riñón solitario Habitualmente provoca pequeños incrementos de la creatinina sérica (normalmente <30% respecto al valor inicial) *No utilizar nunca* durante el embarazo La dosis inicial puede reducirse a la mitad en pacientes con riesgo de hipotensión ortostática
Agonistas α_2 centrales	Clonidina Clonidina en parches Metildopa	0,2-2,4 0,1 a 0,6 500-3.000	2 Una vez a la semana 2-4	Pueden causar hipertensión de rebote si se interrumpen bruscamente La mejor forma de administración es con un diurético y un β-bloqueante para reducir la retención de líquido El parche de clonidina debe cambiarse una vez a la semana
Alcaloide de rauwolfia	Reserpina	0,05-0,25	1	La mejor forma de administración es con un diurético y un β-bloqueante para reducir la retención de líquido
Vasodilatadores arteriales directos	Minoxidilo Hidralacina	2,5-100 20-300	1 o 2 2-4	La mejor forma de administración es con un diurético y un β-bloqueante para paliar la retención de líquido y la taquicardia refleja

*Se indican las dosis diarias iniciales y máximas habituales utilizadas para el tratamiento de la hipertensión.
ARA, antagonista del receptor de angiotensina; *ECA*, enzima conversora de angiotensina; *NC*, nefropatía crónica.

VASODILATADORES ARTERIALES

La hidralacina y el minoxidilo son vasodilatadores arteriales directos que reducen la PA, pero que provocan taquicardia y retención de sodio compensadoras. Para mitigar estos efectos secundarios deben combinarse con un diurético y con un β-bloqueante o un AC no dihidropiridina cuando se usan en la hipertensión crónica. Estos fármacos se utilizan a menudo como tratamiento adyuvante para controlar la hipertensión resistente, en particular en pacientes con NC grave.

La hidralacina aumenta el riesgo de lupus medicamentoso de forma dependiente de la dosis con su uso a largo plazo[55] y debe administrarse varias veces al día, lo que compromete el cumplimiento. Debido a su prolongado historial de seguridad en mujeres gestantes, se recomienda su uso para el tratamiento de la hipertensión gestacional[84] y en combinación con dinitrato de isosorbida para la insuficiencia cardíaca en afroamericanos.[39,48]

Un acontecimiento adverso de minoxidilo es la hipertricosis, en especial en mujeres. El crecimiento del pelo comienza tras 3-6 semanas de tratamiento en sienes y cejas, después se extiende al entrecejo y a la zona de nacimiento del pelo en la frente o las patillas y, por último, al tronco, extremidades y cuero cabelludo. Este efecto desaparece habitualmente pocas semanas después de suspender el fármaco, aunque en algunos casos se trata de un proceso prolongado.

α-AGONISTAS CENTRALES

Los α-agonistas centrales estimulan los receptores α_2 en el cerebro y disminuyen el flujo nervioso simpático y la resistencia arterial periférica.[55] También reducen eficaz y rápidamente la PA, aunque pueden causar hipertensión de rebote cuando se interrumpe su administración después de un uso prolongado. Los α-agonistas centrales provocan a menudo retención de sodio y agua, por lo que es deseable usar estos fármacos en combinación con un diurético.

La clonidina es el α-agonista central más prescrito. Su uso está limitado por efectos secundarios anticolinérgicos dependientes de la dosis, como somnolencia, boca seca y estreñimiento. También se comercializa en sistemas de liberación transdérmica, que ofrecen algunas ventajas pero, aunque puede causar irritación cutánea, es en especial útil en el tratamiento de la hipertensión lábil cuando se necesitan muchos medicamentos, en pacientes hospitalizados que no pueden tomar la medicación por vía oral y en pacientes propensos al aumento súbito de la PA a primera hora de la mañana. La sobredosis de clonidina puede producir hipertensión paradójica cuando sus efectos depresores de la estimulación del receptor α_2-adrenérgico central se ven superados por los efectos presores de la estimulación α_2-adrenérgica periférica, provocando una respuesta predominantemente vasoconstrictora.

La metildopa es un α-agonista central que se utiliza casi exclusivamente en la hipertensión gestacional y en la hipertensión crónica del embarazo, debido a su largo historial de seguridad.[84] En otras hipertensiones no ofrece ventajas respecto a la clonidina, salvo por producir menos efectos secundarios anticolinérgicos, y se ha asociado a hepatotoxicidad.

INHIBIDOR DIRECTO DE LA RENINA

El aliskirén es el único inhibidor directo de la renina comercializado actualmente. Se une directamente al lugar catalítico de la renina e impide la escisión del angiotensinógeno para generar angiotensina I, atenuando los episodios distales de la cascada de renina-angiotensina-aldosterona y reduciendo la PA en consecuencia.[85] Su semivida es larga y proporciona un efecto antihipertensivo durante 24 h con la administración una vez al día. La mayoría de las advertencias y efectos secundarios aplicables a los inhibidores de la ECA y ARA lo son también al aliskirén, y nunca debe usarse en el embarazo. Se ha descrito

angioedema, de manera similar a los inhibidores de la ECA, así como pequeños incrementos de la creatinina y el potasio sérico, de manera similar a los inhibidores de la ECA y ARA.

El aliskirén está aprobado como monoterapia o en tratamiento combinado para la hipertensión arterial, aunque, al representar una nueva clase de fármacos y no haberse demostrado su efecto en la prevención de episodios CV, no es un fármaco preferido para el tratamiento de primera línea. No obstante, se ha demostrado su eficacia reduciendo la PA cuando se usa en combinación con una tiacida, un inhibidor de la ECA, un ARA o un AC, pero no está bien estudiado en combinación con dosis máximas de esos fármacos. En el estudio Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes (AVOID) se demostró que la combinación de aliskirén con losartán reducía la proteinuria en comparación con losartán solo en pacientes con diabetes tipo 2.[86] También podría poseer una función renoprotectora en este grupo de pacientes.

ALCALOIDES DERIVADOS DE RAUWOLFIA

La reserpina agota la noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas y bloquea su transporte hacia los gránulos de almacenamiento, con lo que se reduce la liberación hacia la sinapsis después de la estimulación nerviosa. También puede agotar las catecolaminas en el cerebro y el miocardio, lo que puede provocar sedación, depresión y descenso del gasto cardíaco dependientes de la dosis. Reduce la PA al disminuir el tono simpático y la resistencia vascular periférica, y pocas veces se usa para el tratamiento de la hipertensión, debido, en parte, a los efectos secundarios. Su potente efecto simpaticolítico aumenta la actividad parasimpática, lo que puede manifestarse como congestión nasal, aumento de la secreción de ácido gástrico, diarrea y bradicardia. Los efectos secundarios limitaron la utilización de este fármaco hace varias décadas, cuando se usaban dosis de hasta 0,75 mg al día, pero los efectos secundarios son mínimos si se usa en dosis de 0,1 a 0,25 mg al día. Su uso más eficaz es en combinación con un diurético tiacida, ya que puede paliar la retención de sodio y agua.

Instauración del tratamiento farmacológico

Necesidad de cobertura durante 24 h

Se pueden usar la automonitorización de la PA o la monitorización ambulatoria de la PA para evaluar el control durante las 24 h.[87] Si un fármaco antihipertensivo no reduce la PA en el período de 24 h puede deberse a una semivida corta, a la forma en que está formulado, a los factores biológicos que rigen la capacidad de respuesta del paciente o a una combinación de todos estos factores. Es importante saber que el paciente queda expuesto al máximo efecto del aumento matutino súbito de la PA y al riesgo consiguiente de episodios de isquemia a primera hora de la mañana.[88]

Los medicamentos de administración una vez al día que sean eficaces durante 24 h o más son los preferidos para tratar la hipertensión. Dentro de cada clase principal de fármacos, los médicos pueden elegir aquellos que posean semividas suficientemente largas como para permitir la administración una vez al día y proporcionar efectos antihipertensivos completos las 24 h. Sin embargo, es importante mencionar que algunos fármacos aprobados para la administración una vez al día poseen semividas relativamente cortas, por lo que podrían perder sus efectos reductores de la PA cerca del final de dicho intervalo de administración. Normalmente, se indica la opción de usarlos una o dos veces al día, por tanto, se valorará su administración con esta segunda periodicidad.

Monoterapia frente a tratamiento combinado

MONOTERAPIA

Históricamente, el tratamiento de la hipertensión se iniciaba con un solo fármaco, adoptando el abordaje escalonado que consiste en ir añadiendo secuencialmente otros fármacos hasta conseguir el objetivo de PA. Este abordaje escalonado se estableció basándose en el inicio del tratamiento con un diurético o un β-bloqueante. Por otro lado, el tratamiento de sustitución consiste en intercambiar una clase de fármacos antihipertensivos por otra, y es más adecuado si la primera clase elegida no reduce la PA hasta el objetivo o si se asocia a efectos adversos. La monoterapia con un abordaje de sustitución o escalonado es adecuada para pacientes con hipertensión en estadio 1, en los que se espera que un solo fármaco pueda ser suficiente para controlar la PA.

TRATAMIENTO COMBINADO

La mayoría de los pacientes con hipertensión necesitará al menos dos fármacos para alcanzar su objetivo de PA y se recomienda iniciar el tratamiento con dos fármacos antihipertensivos, en comprimidos distintos o en combinaciones de dosis fijas, en los casos de hipertensión en estadio 2 y en algunos casos en estadio 1 que tienen riesgo alto de enfermedad CV.[8,10,89-92]

Parece razonable que los médicos valoren con cuidado añadir más de un fármaco antihipertensivo en los casos que están más alejados de su objetivo de PA (p. ej., a más de 20/10 mmHg). En el estudio Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) se compararon directamente dos regímenes diferentes con dos fármacos a largo plazo en pacientes con hipertensión arterial y factores de riesgo CV añadidos.[89] Las tasas de pacientes que alcanzaron su objetivo de PA fueron mayores del 70% en ambos grupos de tratamiento, lo que demostró la eficacia del tratamiento inicial con dos fármacos. Este abordaje permite conseguir los valores objetivos de PA de una forma más rápida, pero todavía segura, en comparación con el inicio con monoterapias.[90]

Las combinaciones con mecanismos de acción complementarios tienen en general efectos aditivos en la reducción de la PA, pero las combinaciones de fármacos de las mismas clases o muy similares no suelen ser más eficaces que la monoterapia.[66] El efecto de los diuréticos tiacidas es aditivo con la mayoría de las demás clases de fármacos antihipertensivos, incluidos los inhibidores de la ECA, los ARA y los β-bloqueantes.[73] Otras combinaciones cuyos efectos se consideran aditivos son un AC, en especial dihidropiridina, con un inhibidor de la ECA o un ARA. Todas ellas se comercializan como productos combinados de dosis fijas (tabla 29-9). Al disminuir la carga de pastillas, estas formulaciones tienen la ventaja de incrementar el cumplimiento terapéutico.[91,93]

En general, es preferible utilizar dosis bajas o moderadas de dos o más fármacos en combinación que dosis altas de un solo fármaco, ya que se reduce el riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis que podrían comprometer el cumplimiento a largo plazo. Las dosis más altas de la mayoría de las clases de fármacos antihipertensivos, excepto inhibidores de la ECA y ARA, se asocian a un riesgo mayor de efectos adversos.[94]

Efectos de las características del paciente en el descenso de la presión arterial

La selección de un fármaco para tratar a pacientes con hipertensión no complicada (sin indicaciones urgentes) depende de la eficacia esperada en la reducción de la PA y en la probabilidad de complicaciones relacionadas con el tratamiento. Las respuestas de cada paciente a los fármacos antihipertensivos pueden variar considerablemente debido a sus características específicas, como la raza y la edad. Por ejemplo, en el Veterans Administration Cooperative Trial se asignaron aleatorizadamente 1.292 pacientes para recibir fármacos (atenolol, captopril, clonidina, diltiacem, prazosina o HCTZ) de seis clases de fármacos antihipertensivos diferentes.[95] El AC (diltiacem), el inhibidor de la ECA (captopril) y el β-bloqueante (atenolol) funcionaron mejor en sujetos de raza negra, varones blancos jóvenes y varones blancos ancianos, respectivamente,[95] por lo que es oportuno considerar las características de cada paciente cuando se seleccione el tratamiento antihipertensivo en ausencia de una indicación urgente para fármacos o clases de fármacos determinados.

Monitorización

La monitorización continuada de los pacientes que reciben tratamiento farmacológico antihipertensivo debe incluir evaluaciones de la eficacia en la reducción de la PA, de las complicaciones relacionadas con el tratamiento y de la progresión y el desarrollo del daño de órganos diana asociados a la hipertensión. Después de instaurar el tratamiento farmacológico o de aumentar las dosis, un período de 2 a 4 semanas es un marco de tiempo razonable para evaluar la eficacia (descenso de la PA) y la presencia de complicaciones relacionadas con el tratamiento (efectos adversos). En caso de urgencia hipertensiva, la PA debe comprobarse en 1 a 7 días. Los parámetros de monitorización de los fármacos antihipertensivos más frecuentes se resumen en la tabla 29-10.

TABLA 29-9 Productos combinados de dosis fijas utilizados para la hipertensión arterial

COMBINACIÓN	FÁRMACOS	CONCENTRACIONES (mg/mg)
Inhibidor de la ECA con tiacida	Benazepril/hidroclorotiacida Captopril/hidroclorotiacida Enalapril/hidroclorotiacida Lisinopril/hidroclorotiacida Moexipril/hidroclorotiacida Quinapril/hidroclorotiacida	5/6,25, 10/12,5, 20/12,5, 20/25 25/15, 25/25, 50/15, 50/25 5/12,5, 10/25 10/12,5, 20/12,5, 20/25 7,5/12,5, 15/25 10/12,5, 20/12,5, 20/25
ARA con tiacida	Candesartán cilexetil/hidroclorotiacida Eprosartán mesilato/hidroclorotiacida Irbesartán/hidroclorotiacida Losartán potasio/hidroclorotiacida Olmesartán medoxomilo/hidroclorotiacida Telmisartán/hidroclorotiacida Valsartán/hidroclorotiacida	16/12,5, 32/12,5 600/12,5, 600/25 75/12,5, 150/12,5, 300/12,5 50/12,5, 100/25 20/12,5, 40/12,5, 40/25 40/12,5, 80/12,5 80/12,5, 160/12,5
β-bloqueante con tiacida	Atenolol/clortalidona Bisoprolol/hidroclorotiacida Hidrocloruro de propranolol/hidroclorotiacida Propranolol Al/hidroclorotiacida Tartrato de metoprolol/hidroclorotiacida Nadolol/bendroflumetiacida Timolol maleato/hidroclorotiacida	50/25, 100/25 2,5/6,25, 5/6,25, 10/6,25 40/25, 80/25 80/50, 120/50, 160/50 50/25, 100/25 40/5, 80/5 10/25
Inhibidor de la ECA con AC	Amlodipino besilato/ hidrocloruro de benazepril Enalapril maleato/felodipino Trandolapril/verapamilo ER	2,5/10, 5/10, 10/20 5/5 2/180, 1/240, 2/240, 4/240
ARA con AC	Amlodipino/olmesartán medoxomilo Telmisartán/amlodipino Valsartán/amlodipino	5/20, 10/20, 5/40, 10/40 40/5, 40/10, 80/5, 80/10 5/160, 10/160, 5/320,10/320
ARA con inhibidor directo de la renina	Aliskirén/valsartán	150/160, 300/320
Inhibidor directo de la renina con tiacida	Aliskirén/hidroclorotiacida	150/12,5, 150/25, 300/12,5, 300/25
Inhibidor directo de la renina con AC	Aliskirén/amlodipino	150/5, 150/10, 300/5, 300/10
ARA con AC con tiacida	Amlodipino/valsartán/hidroclorotiacida Olmesartán medoxomilo/amlodipino/hidroclorotiacida	5/160/12,5, 5/160/25, 10/160/12,5, 10/160/25, 10/320/25 20/5/12,5, 40/5/12,5, 40/5/25, 40/10/12,5, 40/10/25

AC, antagonista del calcio; *ARA,* antagonista del receptor de angiotensina; *ECA,* enzima conversora de angiotensina.

TABLA 29-10 Monitorización y efectos adversos del tratamiento farmacológico antihipertensivo

CLASE DE FÁRMACO	PARÁMETROS DE LA MONITORIZACIÓN	EFECTOS ADVERSOS
Diuréticos	PA, BUN/creatinina sérica, electrólitos séricos (potasio, magnesio, sodio), ácido úrico (en especial con tiacidas)	Depleción de electrólitos (hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia), hiperpotasemia con fármacos ahorradores de potasio, deshidratación e hipotensión ortostática, reagudización de la gota (principalmente, tiacidas)
Antagonistas de la aldosterona	PA, BUN/creatinina sérica, potasio sérico	Hiperpotasemia, en especial en nefropatía crónica; deshidratación e hipotensión ortostática; hiponatremia; ginecomastia con espironolactona
Inhibidores de la ECA	PA, BUN/creatinina sérica, potasio sérico	Tos seca, hiperpotasemia, insuficiencia renal en caso de estenosis bilateral de la arteria renal, angioedema
ARA	PA, BUN/creatinina sérica, potasio sérico	Hiperpotasemia, insuficiencia renal en caso de estenosis bilateral de la arteria renal
AC dihidropiridinas	PA, frecuencia cardíaca	Taquicardia, edema periférico, cefalea, sofocos, empeoramiento de la ERGE
AC no dihidropiridinas	PA, frecuencia cardíaca	Bloqueo cardíaco, estreñimiento, edema periférico, empeoramiento de la ERGE
β-bloqueantes	PA, frecuencia cardíaca	Intolerancia al ejercicio, cansancio, bloqueo cardíaco, reagudización de la enfermedad arterial periférica, disfunción eréctil, enmascaramiento de signos y síntomas de hipoglucemia

AC, antagonista del calcio; *ARA,* antagonistas del receptor de angiotensina; *BUN,* nitrógeno ureico en sangre; *ERGE,* enfermedad por reflujo gastroesofágico; *IECA,* inhibidores de la enzima conversora de angiotensina; *PA,* presión arterial.

La monitorización de la PA, habitualmente con mediciones en la consulta, es el método principal para determinar la eficacia del tratamiento antihipertensivo y el logro de los objetivos de PA. También se utilizan la automedición en el domicilio y la medición ambulatoria de la PA (MAPA) durante 24 h. La automonitorización de la PA aporta una gran cantidad de lecturas y, por tanto, aumenta la precisión de las mediciones en un paciente dado a lo largo del tiempo, y es especialmente útil para evaluar la PA en pacientes con hipertensión de «bata blanca».[96] En general, las mediciones de la PA en la consulta son más altas que la PA automonitorizada o la MAPA,[87] de manera que el límite superior de la normalidad para la PA medida en la consulta es menor de 140/90 mmHg, para la PA automonitorizada es de 135/85 mmHg y para la MAPA de 24 h es menor de 130/80 mmHg.

La necesidad de tratar la hipertensión arterial está determinada por la reducción del riesgo de daño de órganos diana y de episodios de ECV que se asocia a ella. Por lo tanto, es oportuno evaluar

periódicamente la aparición de tales complicaciones. Es importante recordar que las complicaciones podrían representar una indicación urgente de tratamiento farmacológico específico (v. fig. 29-1). En todos los pacientes con hipertensión debe procederse a la detección sistemática y el tratamiento de los factores de riesgo de ECV simultáneos. Se valorará la administración de ácido acetilsalicílico en dosis bajas en los pacientes hipertensos con puntuaciones de riesgo de Framingham del 10% o mayor o en pacientes con enfermedad vascular ateroesclerótica. Siempre se valorará el tratamiento de la dislipemia con un régimen basado en estatinas, específicamente en caso de elevación del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Cumplimiento

La hipertensión arterial es un proceso normalmente asintomático, de ahí su apodo de «el asesino silencioso». Por tanto, el médico debe promover activamente el cumplimiento con el tratamiento farmacológico, informando a los pacientes de los riesgos de la hipertensión no controlada y de los beneficios de los fármacos a largo plazo reduciendo el riesgo de episodios CV. El cumplimiento alto con el tratamiento farmacológico antihipertensivo se asocia a un riesgo más bajo de episodios CV en pacientes con hipertensión arterial.[97]

Es fundamental mantener una buena comunicación médico-paciente sobre las expectativas realistas de la eficacia en la reducción de la PA y de los efectos secundarios del tratamiento antihipertensivo. Por ejemplo, se informará a los pacientes que comiencen con un solo fármaco de los incrementos de la dosis y de que, a menudo, es necesario añadir un segundo o tercer fármaco para alcanzar los objetivos de PA.[80,81,98] Además, se les tranquilizará sobre que la monitorización rutinaria, incluidas las automediciones de PA, permite evaluar con facilidad la eficacia y detectar los efectos secundarios del tratamiento. Es importante que conozcan la flexibilidad en el ajuste de dosis y en las modificaciones del tratamiento, al disponerse de varias opciones de tratamiento farmacológico asequibles.

Se han identificado varias estrategias para mejorar el cumplimiento con el tratamiento farmacológico antihipertensivo.[8] Muchas de ellas se refieren al diseño y la modificación de los regímenes que se puedan adaptar. Para los pacientes, resulta más sencillo cumplir con los regímenes de administración una vez al día que con otros que requieran varias administraciones al día. El uso de medicamentos asequibles, tanto genéricos como de marca, que estén cubiertos por el seguro afecta a su capacidad de mantener el cumplimiento terapéutico. Por último, la utilización de productos combinados de dosis fijas puede mejorar el cumplimiento y, en determinadas circunstancias, reduce el coste global de los fármacos del paciente.

Reducción del tratamiento

Una vez conseguido el control de la PA durante al menos 1 año se puede valorar disminuir el número o la dosis de los fármacos antihipertensivos.[99] Si se intenta, debe hacerse de una forma deliberada, lenta y progresiva y es necesario mantener el seguimiento clínico continuado con este abordaje de tratamiento descendente, ya que la PA puede volver a elevarse hasta niveles hipertensos, a veces meses o años después de suspender la medicación. Así sucede con frecuencia cuando no se mantienen las modificaciones del estilo de vida que han tenido éxito en otro momento.[100]

Poblaciones especiales

Ancianos

La hipertensión arterial es el factor de riesgo modificable más frecuente relacionado con la mortalidad en los ancianos (de 65 años o mayores). En los estudios Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP), Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP) y Systolic Hypertension in Europe (Syst-EUR) se han demostrado los beneficios de tratar la hipertensión arterial en pacientes mayores, principalmente los que tienen más de 60 años.[2,3,101] Además, en el Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) se estableció con claridad que el tratamiento de la hipertensión arterial con tratamiento farmacológico en pacientes de 80 años de edad o mayores reduce el riesgo de episodios CV y, en especial, la mortalidad, en comparación con placebo.[7]

HIPERTENSIÓN SISTÓLICA AISLADA

Tanto la PAS como la PA diastólica (PAD) aumentan hasta los 55 o 60 años y después la PAD se estabiliza para disminuir a continuación, mientras que la PAS continúa aumentando hasta los 70 u 80 años. Por lo tanto, la mayoría de los ancianos hipertensos tienen una PAS elevada y una PAD normal, un patrón que se conoce como *hipertensión sistólica aislada* (HSA). En los ancianos, la HSA se debe al aumento de la rigidez arterial y al reflujo de la onda sistólica, factores ambos que provocan el aumento selectivo de la PAS. La HSA es un factor de riesgo mayor de muerte CV en ancianos.

La evaluación clínica de la HSA puede confundirse por la ampliación del intervalo auscultatorio, que puede hacer que se infraestime la PAS. Por lo tanto, es importante inflar el manguito a más de 200 mmHg cuando se mida la PA en ancianos. Las personas de edad avanzada son propensas a desarrollar seudohipertensión arterial, un fenómeno relacionado con las arterias calcificadas no compresibles en el que la PA medida con el manguito puede sobreestimar significativamente la PA intraarterial verdadera. Este fenómeno puede diagnosticarse inflando manualmente el manguito de la PA por encima de la PAS, con lo cual se podrían obliterar los pulsos de la arteria braquial o radial. Si esas arterias siguen siendo palpables, lo que se conoce como signo de Osler positivo, es probable que el paciente tenga un componente de seudohipertensión arterial.

OBJETIVOS DE PRESIÓN ARTERIAL

La idea que se mantenía antaño de que la HSA es una consecuencia fisiológica del envejecimiento que preserva la perfusión de los órganos que no necesitan tratamiento se ha disipado por los resultados de estudios controlados y aleatorizados. En los estudios SHEP y Syst-EUR se ha demostrado con claridad el beneficio de la reducción de la PA en pacientes ancianos.[3,101] El tratamiento de la HSA en ancianos con una PAS de 160 mmHg o mayor se apoya en una evidencia fuerte, mientras que la evidencia del tratamiento de los pacientes con HSA con una PAS inicial de 140 a 159 mmHg es menos fuerte.[102]

El JNC 7 recomienda que el objetivo de PA en ancianos siga los mismos principios de tratamiento que en los adultos más jóvenes,[8] tratando hasta el objetivo de PA menor de 140/90 mmHg en la mayoría de los pacientes y menor de 130/80 mmHg en pacientes con diabetes o NC. No obstante, es razonable hacer algunos ajustes en función de la tolerabilidad del tratamiento y del estado de salud global de cada paciente. El estudio HYVET es el único que proporciona datos controlados a largo plazo en pacientes de 80 años de edad o mayores. El objetivo de PA en este estudio era menor de 150/80 mmHg,[7] por lo tanto, algunos médicos pueden citar esta evidencia como un motivo para buscar un objetivo de PA menor de 150/80 mmHg en los pacientes muy ancianos. En 2011, el ACCF/AHA publicaron un documento de consenso de expertos relacionado con la hipertensión arterial en ancianos[103] en el que se recomienda una PAS objetivo de 140 mmHg o menor en todos los pacientes de 55 años y mayores. No obstante, los autores afirman que, aunque es apropiado alcanzar una PAS menor de 140 mmHg en pacientes de 55 a 79 años, puede ser aceptable alcanzar una PAS de 140 a 145 mmHg en pacientes de 80 años y mayores, si se tolera. Esta recomendación para pacientes de 80 años o mayores se basa en los valores de la PAS alcanzados en el estudio HYVET.

HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA

La PA se debe reducir gradualmente en ancianos y en pacientes con crisis hipertensivas, para evitar la reducción brusca excesiva del flujo sanguíneo cerebral o coronario. Los ancianos con hipertensión de larga evolución toleran mal la reducción rápida de la PA, ya que su capacidad autorreguladora cerebral o arterial coronaria está disminuida.[55] Si la PA cae por debajo del intervalo autorregulador, pueden aparecer síntomas de hipoperfusión cerebral como mareos, cansancio y amnesia. Sin embargo, la preocupación por un descenso «excesivo» de la PA en ancianos o pacientes vulnerables por otras causas no debe impedir intentar alcanzar los objetivos de PA recomendados en un plazo relativamente corto (semanas y no meses).

Los ancianos, en especial los muy ancianos y los que tienen HSA, tienen un riesgo alto de *hipotensión ortostática,* definido como un descenso de la PAS mayor de 20 mmHg después de 3 min de bipedestación. La hipotensión ortostática puede presentarse con cualquier fármaco antihipertensivo en pacientes muy ancianos, pero es particularmente

problemática en presencia de diuréticos y α-bloqueantes.[8,103] El riesgo de hipotensión ortostática disminuirá al utilizar inicialmente dosis bajas de los medicamentos antihipertensivos y un ajuste gradual de la dosis, además de evitar la depleción de volumen. En los pacientes de 80 años o mayores se recomienda iniciar el tratamiento con un solo fármaco para añadir después un segundo fármaco en caso necesario, incluso con una hipertensión en estadio 2.[103]

CÓMO SELECCIONAR EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los fármacos de primera línea, como los inhibidores de la ECA, los ARA, los AC y los diuréticos tiacidas, deben ser los fármacos principales utilizados para tratar ancianos con hipertensión.[103] Los diuréticos tiacidas y los AC disminuyen los episodios CV, por lo que se usan en esta indicación de primera línea[104] al igual que los inhibidores de la ECA o los ARA. Los β-bloqueantes pueden ser menos eficaces en ancianos y no se ha demostrado que reduzcan las tasas de mortalidad por todas las causas cuando se usan en monoterapia.[4,103] Sin embargo, son útiles para tratar indicaciones urgentes y como adyuvantes después de los fármacos de primera línea.[103] Los α-agonistas centrales y los α-bloqueantes periféricos provocan a menudo efectos secundarios problemáticos, como boca seca e hipotensión ortostática, y, por lo tanto, deberán usarse con cautela en ancianos.

Afroamericanos

La prevalencia de la hipertensión arterial y el riesgo de complicaciones asociadas, como la enfermedad de órganos diana que incluye la nefropatía terminal, la hipertrofia VI y la insuficiencia cardíaca, son altos entre afroamericanos con hipertensión. El tratamiento de la hipertensión en esta población es complejo e incluye aspectos socioeconómicos y conductuales y creencias sobre la asistencia sanitaria que influyen habitualmente en el éxito o el fracaso de un régimen en particular.[19] Los pacientes de raza negra no responden, como grupo, tan bien como los de otras razas a la monoterapia con β-bloqueantes, inhibidores de la ECA y ARA. Este efecto puede estar relacionado por su tendencia a tener una forma de hipertensión con renina baja sensible a la sal.[105] No obstante, se consigue un descenso importante de la PA cuando se usan dosis más altas de inhibidores de la ECA y ARA. Los sujetos de raza negra o de otras razas responden por igual en general a diuréticos y AC.

La International Society on Hypertension in Blacks (ISHIB) publicó una declaración de consenso sobre el tratamiento de la PA alta en afroamericanos, Management of High Blood Pressure in African Americans, en 2010.[19] En ella, se consideran dos poblaciones distintas de pacientes de raza negra: los *pacientes de prevención primaria,* aquellos sin daño de órganos diana, enfermedad CV preclínica o enfermedad CV ostensible, y los *pacientes de prevención secundaria,* que tienen daño de órganos diana, enfermedad CV preclínica o antecedentes de enfermedad CV. Los objetivos de PA recomendados por la ISHIB son más intensivos que los del JNC 7: se recomienda un objetivo menor de 135/85 mmHg para la prevención primaria y menor de 130/80 mmHg para la prevención secundaria. La declaración de consenso de la ISHIB proporciona varias recomendaciones generales para el tratamiento de sujetos de raza negra,[19] por ejemplo, iniciar el tratamiento farmacológico siguiendo un abordaje en monoterapia, seleccionando preferentemente un diurético o un AC, cuando la PA es de 10 mmHg o menos mayor que el objetivo, mientras que se recomienda una combinación con dos fármacos cuando la PA es 10 o 15 mmHg mayor que el objetivo, o más. Además, se recomienda combinar un AC con un inhibidor de la ECA o un ARA o un diurético tiacida con un inhibidor de la ECA o un ARA.

BIBLIOGRAFÍA

1. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992;304(6824):405-412.
2. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338(8778):1281-1285.
3. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265(24):3255-3264.
4. Wiysonge C, Bradley H, Mayosi B, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD002003.
5. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 2003;42(3):239-246.
6. Turnbull F. Effects of different blood-pressure–lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362(9395):1527-1535.
7. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358(18):1887-1898.
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-1252.
9. Saseen JJ, MacLaughlin EJ, Westfall JM. Treatment of uncomplicated hypertension: are ACE inhibitors and calcium channel blockers as effective as diuretics and beta-blockers? *J Am Board Fam Pract* 2003;16(2):156-164.
10. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007;115(21):2761-2788.
11. Drozda J Jr, Messer JV, Spertus J, et al. ACCF/AHA/AMA-PCPI 2011 performance measures for adults with coronary artery disease and hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the American Medical Association-Physician Consortium for Performance Improvement. *Circulation* 2011;124(2):248-270.
12. Mitka M. Aggressively treating hypertension remains strategy of uncertain benefit. *JAMA* 2009;302(10):1047-1048.
13. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(3):CD004349.
14. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1575-1585.
15. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363(10):918-929.
16. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010;304(1):61-68.
17. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981-2997.
18. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Hypertension: management of hypertension in adults in primary care: partial update*, London, 2006, Royal College of Physicians.
19. Flack JM, Sica DA, Bakris G, et al. Management of high blood pressure in blacks: an update of the International Society on Hypertension in Blacks consensus statement. *Hypertension* 2010;56(5):780-800.
20. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2011;124(5):e175.
21. Bakris GL, Sowers JR. ASH position paper: treatment of hypertension in patients with diabetes—an update. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10(9):707-713, discussion 714-715.
22. Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11-S61.
23. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355(9200):253-259.
24. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non–insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338(10):645-652.
25. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21(4):597-603.
26. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9590):829-840.
27. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999;340(9):677-684.
28. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165(12):1401-1409.
29. Saseen JJ, Carter BL, Brown TE, et al. Comparison of nifedipine alone and with diltiazem or verapamil in hypertension. *Hypertension* 1996;28(1):109-114.
30. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br Med J* 1998;317(7160):713-720.
31. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1565-1576.
32. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(18):2227-2236.
33. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(7):e1-e157.
34. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society. Endorsed

by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008;117(2):296-329.
35. Fraker TD Jr, Fihn SD, Gibbons RJ, et al. 2007 Chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation* 2007;116(23):2762-2772.
36. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(10):2130-2139.
37. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med J* 1999;318(7200):1730-1737.
38. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, et al. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305(9):913-922.
39. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119(14):e391-e479.
40. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(23):1667-1675.
41. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355(9215):1582-1587.
42. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349(9054):747-752.
43. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting–enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362(9386):772-776.
44. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341(10):709-717.
45. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348(14):1309-1321.
46. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364(1):11-21.
47. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting–enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362(9386):767-771.
48. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351(20):2049-2057.
49. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42(1):227-276.
50. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34(11):2741-2748.
51. PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure–lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358(9287):1033-1041.
52. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36(6):1218-1226.
53. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359(12):1225-1237.
54. Sica DA. Pharmacotherapy review: angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7(8):485-488.
55. Kaplan NM. *Kaplan's clinical hypertension*, 9th ed, Philadelphia, 2006, Lippincott, Williams & Wilkins.
56. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369(9557):201-207.
57. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and inhibition of converting enzyme. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl J):J7-J15.
58. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288(19):2421-2431.
59. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, the Collaborative Study Group: et al. The effect of angiotensin-converting–enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329(20):1456-1462.
60. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366(9502):2026-2033.
61. Weir MR, Gray JM, Paster R, the Trandolapril Multicenter Study Group: et al. Differing mechanisms of action of angiotensin-converting enzyme inhibition in black and white hypertensive patients. *Hypertension* 1995;26(1):124-130.
62. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, et al. Renal considerations in angiotensin-converting–enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation* 2001;104(16):1985-1991.
63. Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372(9644):1174-1183.
64. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000;36(3):646-661.
65. Sica DA. Angiotensin receptor blockers and drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4(1):139-140.
66. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358(15):1547-1559.
67. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12): 861-869.
68. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851-860.
69. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):1004-1010.
70. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364(10):907-917.
71. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, et al. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation* 2011;123(15):1611-1621.
72. Sica DA. Calcium channel blockers: a more expansive treatment role. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7(4 Suppl 1):2-4.
73. Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361(22):2153-2164.
74. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, et al. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005;293(13): 1595-1608.
75. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension* 2004;43(1):4-9.
76. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006;47(3):352-358.
77. Messerli FH, Makani H, Benjo A, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(5):590-600.
78. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2006;166(20):2191-2201.
79. Black HR, Davis B, Barzilay J, et al. Metabolic and clinical outcomes in nondiabetic individuals with the metabolic syndrome assigned to chlorthalidone, amlodipine, or lisinopril as initial treatment for hypertension: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Diabetes Care* 2008;31(2):353-360.
80. Grimm RH Jr, Flack JM, Grandits GA, et al. Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) Research Group. *JAMA* 1996;275(20):1549-1556.
81. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension* 1997;29(1 Pt 1):8-14.
82. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment—a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117(25):e510-e526.
83. Zillich AJ, Carter BL. Eplerenone: a novel selective aldosterone blocker. *Ann Pharmacother* 2002;36(10):1567-1576.
84. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(1):S1-S22.
85. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006;368(9545):1449-1456.
86. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358(23):2433-2446.
87. Pickering TG, White WB. ASH position paper: home and ambulatory blood pressure monitoring—when and how to use self (home) and ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10(11):850-855.
88. Smolensky MH. Chronobiology and chronotherapeutics: applications to cardiovascular medicine. *Am J Hypertens* 1996;9(4 Pt 3):11S-21S.
89. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359(23):2417-2428.
90. Brown MJ, McInnes GT, Papst CC, et al. Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial. *Lancet* 2011;377(9762):312-320.
91. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55(2): 399-407.
92. Bangalore S, Shahane A, Parkar S, et al. Compliance and fixed-dose combination therapy. *Curr Hypertens Rep* 2007;9(3):184-189.
93. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120(8):713-719.
94. Law MR, Wald NJ, Morris JK, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Br Med J* 2003;326(7404): 1427.
95. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Single-drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med* 1993;328(13): 914-921.
96. Staessen JA, Den Hond E, Celis H, et al. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(8):955-964.
97. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009;120(16):1598-1605.
98. Grimm RH Jr, Grandits GA, Cutler JA, et al. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med* 1997;157(6):638-648.
99. Finnerty FA Jr. Stepped-down therapy versus intermittent therapy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990;66(19):1373-1374.



100. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; 279(11):839-846.
101. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350(9080):757-764.
102. Chaudhry SI, Krumholz HM, Foody JM. Systolic hypertension in older persons. *JAMA* 2004; 292(9):1074-1080.
103. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2011;123(21):2434-2506.
104. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, et al. Essential hypertension. *Lancet* 2003;361(9369): 1629-1641.
105. Saunders E, Weir MR, Kong BW, et al. A comparison of the efficacy and safety of a beta-blocker, a calcium channel blocker, and a converting enzyme inhibitor in hypertensive blacks. *Arch Intern Med* 1990;150(8):1707-1713.

CAPÍTULO 30 Causas endocrinas de la hipertensión arterial

William F. Young, Jr.

La hipertensión arterial puede ser la manifestación inicial de muchos trastornos endocrinos (cuadro 30-1). Aunque las causas endocrinas de la hipertensión son poco frecuentes, el diagnóstico preciso proporciona a los médicos una oportunidad de tratamiento única: obtener la curación quirúrgica o lograr una respuesta espectacular con el tratamiento farmacológico. En este capítulo se revisan los abordajes terapéuticos a los trastornos endocrinos, desde las causas suprarrenales clásicas de la hipertensión como el feocromocitoma y el aldosteronismo primario hasta la hipertensión dependiente de la hipófisis, como el síndrome de Cushing y la acromegalia.

Feocromocitoma

Los tumores productores de catecolaminas que surgen de las células cromafines de la médula suprarrenal y de los ganglios simpáticos se denominan *feocromocitomas* y *paragangliomas secretores de catecolaminas* (o *feocromocitomas extrasuprarrenales*), respectivamente. Como las presentaciones clínicas de esos trastornos y los abordajes terapéuticos son parecidos, es frecuente usar el término *feocromocitoma* para referirse a ambas afecciones.

Presentación

Aunque los tumores secretores de catecolaminas son muy poco frecuentes (incidencia anual de dos a ocho casos por millón de personas), es importante sospechar, confirmar, localizar y resecar estos tumores porque: 1) la hipertensión asociada es curable mediante la exéresis quirúrgica del tumor; 2) existe riesgo de paroxismo letal; 3) al menos el 10% de ellos son malignos, y 4) entre el 15 y el 25% son familiares y la detección en el probando puede dar lugar al diagnóstico precoz en otros familiares.[1,2] Se presentan con igual frecuencia en ambos sexos, principalmente hacia los 20-50 años. Los pacientes portadores de tumores secretores de catecolaminas pueden estar asintomáticos y solicitan atención médica por una masa suprarrenal descubierta casualmente en un estudio de imagen computarizado. No obstante, habitualmente hay síntomas como consecuencia de los efectos farmacológicos de las concentraciones excesivas de catecolaminas o de las hormonas peptídicas que se segregan simultáneamente (cuadro 30-2). La hipertensión resultante puede ser mantenida o paroxística. Los síntomas episódicos se presentan en crisis o paroxismos cuya presentación puede ser muy variable.

FEOCROMOCITOMA SINDRÓMICO

Aproximadamente entre el 15 y el 25% de los pacientes con tumores secretores de catecolaminas tienen mutaciones asociadas de la línea germinal, mutaciones hereditarias presentes en todas las células del cuerpo, en genes que causan la enfermedad genética.[1,3-10] Los síndromes neurocristopáticos familiares asociados al feocromocitoma suprarrenal son la neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 2A, NEM 2B, neurofibromatosis tipo 1, enfermedad de von Hippel-Lindau y paraganglioma familiar (tabla 30-1).[3,10,11] Otro síndrome asociado a los tumores secretores de catecolaminas que no parece ser hereditario es el conocido como *tríada de Carney:* leiomiosarcoma gástrico, condroma pulmonar y feocromocitoma extrasuprarrenal.[12]

Aún quedan por descubrir más causas genéticas del feocromocitoma y del paraganglioma. Por ejemplo, hace poco se ha demostrado la presencia de mutaciones que truncan la línea germinal en el gen *TMEM127* codificador de transmembrana en el cromosoma 2q11 en aproximadamente el 30% de los pacientes afectados con enfermedad familiar y en el 3% de los casos de feocromocitomas aparentemente esporádicos, sin una causa genética conocida.[9] El *TMEM127* es un regulador negativo de las proteínas efectoras del objetivo de la rapamicina en los mamíferos (mTOR).

Diagnóstico

El abordaje diagnóstico de los tumores productores de catecolaminas se divide en dos series de estudios (fig. 30-1). Primero, se debe sospechar el diagnóstico de un tumor productor de catecolaminas y después se confirma mediante el estudio bioquímico, por la elevación de las concentraciones de metanefrinas fraccionadas (metanefrina y normetanefrina) y catecolaminas (noradrenalina, adrenalina y dopamina) en orina o plasma. Las tasas de excreción urinaria de metanefrinas fraccionadas y catecolaminas en 24 h son las pruebas de elección para detectar tumores secretores de catecolaminas (v. fig. 30-1).[1,13] La determinación de las concentraciones plasmáticas de las metanefrinas fraccionadas también es útil en el estudio de detección de casos de feocromocitoma.

El paso siguiente consiste en localizar el tumor productor de catecolaminas para orientar el abordaje quirúrgico. Los estudios de imagen computarizados de abdomen y pelvis, ya sea mediante resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC), son la primera prueba de localización. Cerca del 95% de esos tumores se sitúan en abdomen o pelvis, aproximadamente el 85% de ellos en las glándulas suprarrenales. Si los resultados del estudio radiológico abdominal son negativos, está indicada la localización gammagráfica con [^{123}I] metayodobencilguanidina (^{123}I-MIBG). En otros trabajos pueden encontrarse comentarios más detallados sobre el estudio diagnóstico de los tumores productores de catecolaminas.[1,10,11,13-16]

Principios del tratamiento

El tratamiento de elección del feocromocitoma es la resección quirúrgica. La mayoría de los tumores son benignos y se pueden escindir totalmente, pero es necesario revertir en el preoperatorio los efectos a corto y a largo plazo del exceso de catecolaminas circulantes.

TRATAMIENTO PREOPERATORIO

En el preoperatorio es necesario utilizar el bloqueo α- y β-adrenérgico simultáneamente para controlar la presión arterial y prevenir las crisis hipertensivas que pueden producirse en el intraoperatorio. El bloqueo α-adrenérgico

Cuadro 30-1 Causas endocrinas de la hipertensión arterial

Dependientes de las suprarrenales
Feocromocitoma
Aldosteronismo primario
Hiperdesoxicorticosteronismo
  Hiperplasia suprarrenal congénita
    Carencia de 11-β-hidroxilasa
    Carencia de 17-α-hidroxilasa
  Tumor productor de desoxicorticosterona
  Resistencia primaria al cortisol
Síndrome de Cushing

Exceso aparente de mineralocorticoides (AME)/carencia de 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa
Genéticas
  AME tipo I
  AME tipo II
Adquiridas
  Ingestión de regaliz o carbenoxolona (AME tipo I)
  Síndrome de Cushing (AME tipo II)

Dependiente de la tiroides
Hipotiroidismo
Hipertiroidismo

Dependiente de la paratiroides
Hiperparatiroidismo

Dependiente de la hipófisis
Acromegalia
Síndrome de Cushing

Cuadro 30-2 Signos y síntomas asociados a tumores secretores de catecolaminas

Relacionados con las crisis
Cefalea
Palpitaciones
Sudoración
Dolor del epigastrio y torácico
Palidez
Náuseas
Disnea
Ansiedad
Hipertensión arterial
Temblor

Crónicas
Hipertensión arterial
Hipotensión ortostática
Retinopatía de grado II a IV
Temblor
Fiebre
Pérdida de peso
Insuficiencia cardíaca congestiva: miocardiopatía dilatada o hipertrófica
Hiperglucemia
Estreñimiento
Hematuria indolora (asociada a paraganglioma de la vejiga de la orina)
Síntomas dependientes de la secreción de hormona ectópica (p. ej., CRH/ACTH, GHRH, PTH-RP, VIP)

No típicos del feocromocitoma
Sofocos

ACTH, hormona adrenocorticotropa; *CRH,* hormona liberadora de corticotropina; *GHRH,* hormona liberadora de hormona de crecimiento; *PTH-RP,* péptido relacionado con la hormona paratiroidea; *VIP,* polipéptido intestinal vasoactivo.

TABLA 30-1 Síndromes autosómicos dominantes asociados al feocromocitoma y al paraganglioma

SÍNDROME	GEN	LOCALIZACIÓN HABITUAL DEL TUMOR	NEOPLASIAS Y AFECCIONES ASOCIADAS
SDHD (paraganglioma familiar tipo 1)*	*SDHD*	Base del cráneo, cuello, en ocasiones abdomen y tórax	Tumores del estroma gastrointestinal
SDHAF2 (paraganglioma familiar tipo 2)*	*SDHAF2*	Base del cráneo, cuello	No se conocen
SDHC (paraganglioma familiar tipo 3)	*SDHC*	Base del cráneo, cuello, en ocasiones abdomen y tórax	No se conocen
SDHB (paraganglioma familiar tipo 4)	*SDHB*	Abdomen, pelvis, en ocasiones base del cráneo, cuello, tórax	Paraganglioma maligno, carcinoma de células renales, tumor del estroma digestivo
NEM 2A	*RET*	Médula suprarrenal, bilateralmente	Cáncer medular de tiroides en todos los pacientes, hiperparatiroidismo primario en el 20%, amiloidosis con liquen cutáneo en el 5%
NEM 2B	*RET*	Médula suprarrenal, bilateralmente	Cáncer medular de tiroides en todos los pacientes, neuromas mucocutáneos (que afectan normalmente a la lengua, labios y párpados) en la mayoría de los casos, deformaciones óseas (p. ej., cifoescoliosis o lordosis), laxitud articular, mielinización de los nervios corneales, ganglioneuromas intestinales (enfermedad de Hirschsprung)
Neurofibromatosis tipo 1	*NF1*	Suprarrenal-perisuprarrenal	Neurofibromas, múltiples manchas café con leche, pecas axilares e inguinales, hamartomas del iris (nódulos de Lisch), anomalías óseas, gliomas del sistema nervioso central, macrocefalia y defectos cognitivos
Enfermedad de von Hippel-Lindau	*VHL*	Médula suprarrenal, bilateralmente	Hemangioblastoma (afecta al cerebelo, médula espinal o tronco cerebral), angioma de retina, carcinoma renal de células claras, tumores neuroendocrinos del páncreas, tumores del saco endolinfático en el oído medio, cistoadenomas serosos del páncreas, cistoadenomas papilares del epidídimo y del ligamento ancho

*Asociado a la impronta genética materna.
NEM, neoplasia endocrina múltiple; *SDH,* succinato deshidrogenasa.

debe comenzar entre 7 y 10 días antes de la intervención para permitir la expansión de la volemia contraída. Se aconseja seguir una dieta libre de sal durante el preoperatorio. El bloqueo β-adrenérgico comienza después de lograr un bloqueo α-adrenérgico adecuado, habitualmente en los últimos 3 días de preoperatorio. La ecocardiografía obtenida en el preoperatorio puede ser útil para detectar la miocardiopatía por catecolaminas.

Bloqueo α-adrenérgico

La fenoxibenzamina es un bloqueante α-adrenérgico irreversible de acción prolongada (tabla 30-2). Los efectos de su administración diaria se acumulan durante casi 1 semana y se absorbe aproximadamente el 25% de una dosis oral. Se comercializa en cápsulas de 10 mg. La dosis inicial es de 10 mg por vía oral una o dos veces al día, y se aumenta en

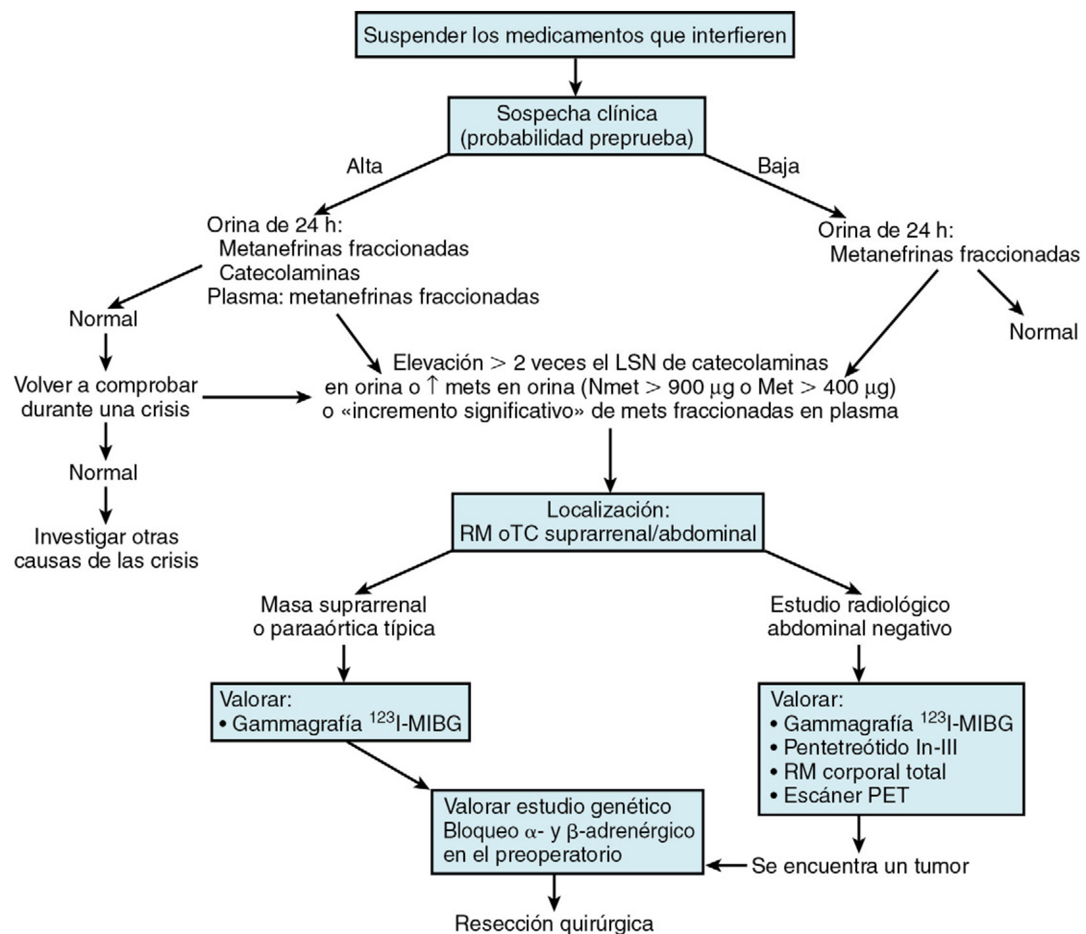


FIGURA 30-1 Evaluación y tratamiento de los tumores productores de catecolaminas. La sospecha clínica se activa por los síntomas paroxísticos, en especial la hipertensión arterial, que es intermitente, extraordinariamente lábil o resistente al tratamiento, por los antecedentes familiares de feocromocitoma u otras anatomías patológicas asociadas, o por el descubrimiento casual de una masa suprarrenal. *^{123}I-MIBG,* ^{123}I-metayodobencilguanidina; *LSN,* límite superior de la normalidad; *mets,* equivalentes metabólicos; *PET,* tomografía por emisión de positrones; *RM,* resonancia magnética; *TC,* tomografía computarizada. *(Modificado de Young WF Jr. Pheochromocytoma: 1926-1993.* Trends Endocrinol Metab *1993;4:122-127.)*

TABLA 30-2 Fármacos administrados por vía oral para el tratamiento del feocromocitoma

FÁRMACO	DOSIS INICIAL (mg/día*) HASTA DOSIS MÁXIMA	EFECTOS SECUNDARIOS
Bloqueantes α-adrenérgicos		
Fenoxibenzamina	20-100†	Hipotensión postural, taquicardia, miosis, congestión nasal, diarrea, inhibición de eyaculación, cansancio
Prazosina	1-20‡	Efecto de primera dosis, mareos, somnolencia, cefalea, cansancio, palpitaciones, náuseas
Terazosina	1-20†	Efecto de primera dosis, astenia, visión borrosa, mareos, congestión nasal, náuseas, edema periférico, palpitaciones, somnolencia
Doxazosina	1-20	Efecto de primera dosis, ortostatismo, edema periférico, cansancio, somnolencia
Bloqueantes α- y β-adrenérgicos combinados		
Labetalol	200-1.200†	Mareos, cansancio, náuseas, congestión nasal, impotencia
Antagonistas del calcio		
Nicardipino, liberación mantenida	60-120†	Edema, mareos, cefalea, sofocos, náuseas, dispepsia
Inhibidor de la síntesis de catecolaminas		
α-metil-ρ-L-tirosina (metirosina)	1.000-4.000‡	Sedación, diarrea, ansiedad, pesadillas, cristaluria, galactorrea, síntomas extrapiramidales

*Administrado una vez al día, salvo que se indique lo contrario.
†Administrado en dos tomas al día.
‡Administrado en tres o cuatro tomas al día.

10 o 20 mg cada 2 o 3 días según necesidades para controlar la presión arterial y las crisis. La dosis media es de 20 a 100 mg/día. El objetivo de presión arterial es menor de 120/80 mmHg en sedestación, con una presión sistólica mayor de 90 mmHg en bipedestación. Estas lecturas objetivo de la presión arterial se pueden modificar en función de la edad y las enfermedades asociadas. Los efectos secundarios incluyen hipotensión postural, taquicardia, miosis, congestión nasal, inhibición de la eyaculación, diarrea y cansancio. La prazosina, la terazosina y la doxazosina son bloqueantes α_1-adrenérgicos selectivos. Como estos fármacos tienen un perfil de efectos secundarios más favorables, pueden ser preferibles a la fenoxibenzamina cuando está indicado el tratamiento farmacológico a largo plazo (p. ej., en el feocromocitoma metastásico

leve metabólicamente activo). No obstante, este es el fármaco preferido para la preparación preoperatoria porque proporciona un bloqueo α-adrenérgico no selectivo de larga duración. El bloqueo α-adrenérgico efectivo permite la expansión de la volemia, que habitualmente disminuye mucho debido a la vasoconstricción adrenérgica excesiva.

Bloqueo β-adrenérgico

Se debe administrar un antagonista β-adrenérgico solo después de que el bloqueo α-adrenérgico sea eficaz, ya que el bloqueo β-adrenérgico solo puede aumentar la intensidad de la hipertensión por una estimulación α-adrenérgica sin oposición. El bloqueo β-adrenérgico en el preoperatorio está indicado para controlar la taquicardia asociada tanto a concentraciones altas de catecolaminas circulantes como al bloqueo α-adrenérgico. Se recomienda cautela si el paciente tiene asma o insuficiencia cardíaca congestiva. Una concentración excesiva de catecolaminas crónicamente puede producir miocardiopatía y el bloqueo β-adrenérgico puede desembocar en edema agudo de pulmón. Se pueden usar bloqueantes β-adrenérgicos no cardioselectivos, como propranolol y nadolol, o los cardioselectivos, como atenolol y metoprolol. Los mecanismos de acción, las vías metabólicas, las dosis y los efectos secundarios de los bloqueantes β-adrenérgicos se comentan en el capítulo 29. Cuando se inicie el tratamiento con un bloqueante β-adrenérgico, se iniciará en una dosis baja, por ejemplo, el propranolol se inicia habitualmente en una dosis de 10 mg por vía oral cada 6 h al menos 4 o 7 días después de iniciar el bloqueo α-adrenérgico. La dosis aumenta si es necesario para controlar la taquicardia con una frecuencia cardíaca objetivo de 80 lpm.

El labetalol muestra actividad bloqueante tanto α_1-adrenérgica selectiva como β-adrenérgica no selectiva en una proporción aproximada de 1:3 (v. tabla 30-2). Se han descrito respuestas hipertensivas paradójicas en pacientes con feocromocitoma tratados con labetalol, presumiblemente debido al bloqueo α-adrenérgico incompleto. Por lo tanto, la seguridad del labetalol como tratamiento principal es motivo de controversia.

Inhibidor de la síntesis de catecolaminas

En ocasiones, los bloqueantes α- y β-adrenérgicos pueden ser ineficaces o mal tolerados y se necesita un abordaje médico alternativo. La α-metil-ρ-L-tirosina (metirosina) inhibe la síntesis de catecolaminas al bloquear la enzima tirosina hidroxilasa limitante de la cinética. Se absorbe con rapidez desde el tubo digestivo y se excreta en su mayoría sin metabolizar por orina. La metirosina se comercializa en cápsulas de 250 mg y la dosis inicial es de 250 mg por vía oral cuatro veces al día. La dosis total puede aumentarse en 500 mg/día, cada 1 o 2 días, hasta un máximo de 4 g/día (1 g cuatro veces al día) según necesidades para controlar la presión arterial. Los efectos secundarios consisten en sedación, somnolencia, depresión, diarrea, ansiedad, pesadillas, cristaluria y urolitiasis, galactorrea y manifestaciones extrapiramidales. Por lo tanto, este fármaco debe usarse solo después de que otros fármacos hayan sido ineficaces o cuando se programe un procedimiento ablativo para la enfermedad metastásica, como la ablación mediante radiofrecuencia (RFA) de metástasis hepáticas o crioablación de metástasis óseas. Se pueden potenciar los efectos extrapiramidales de las fenotiacinas o del haloperidol y debe evitarse su uso simultáneo con metirosina. La ingesta alta de líquido para evitar la cristaluria está indicada en cualquier paciente que tome más de 2 g al día. La metirosina es en especial útil en pacientes que no pueden recibir un bloqueo combinado α- y β-adrenérgico por causas cardiopulmonares.

Antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio (AC), que bloquean el transporte de calcio mediado por noradrenalina en el músculo liso vascular, se han utilizado con éxito en varios centros médicos para preparar a los pacientes con feocromocitoma en el preoperatorio. El nicardipino es el AC más utilizado en esta indicación. Se administra por vía oral para controlar la presión arterial en el preoperatorio y mediante infusión intravenosa (i.v.) en el intraoperatorio. Cuando se usan AC como tratamiento antihipertensivo principal, parecen ser tan eficaces como el bloqueo α- y β-adrenérgico.

CRISIS HIPERTENSIVAS AGUDAS

Las crisis hipertensivas agudas se pueden presentar antes o durante la cirugía y deben tratarse con nitroprusiato, fentolamina o nicardipino administrados por vía i.v. (tabla 30-3; v. también capítulo 32). El nitroprusiato de sodio es un vasodilatador ideal para el tratamiento de los episodios hipertensivos en el intraoperatorio, debido a su inicio de acción rápido y su corta duración del efecto. Se administra como infusión i.v. en dosis de 0,5 a 5 μg/kg de peso/min y se ajusta cada pocos minutos hasta alcanzar la respuesta objetivo de la presión arterial. Para mantener el estado de equilibrio del tiocianato por debajo de 1 mmol/l, la velocidad de una infusión prolongada no debe ser mayor de 3 μg/kg/min. La fentolamina es un bloqueante α-adrenérgico no selectivo de acción corta disponible en forma liofilizada en viales de 5 mg. Se administra una dosis inicial de 1 mg y después se repite la administración de emboladas de 5 mg o en infusión continua si fuera necesario. La respuesta a la fentolamina es máxima 2 o 3 min después de la inyección i.v. rápida y dura 10 o 15 min. La infusión de nicardipino está indicada en dosis de 5 mg/h y la velocidad de infusión puede aumentar en 2,5 mg/h cada 15 min hasta un máximo de 15 mg/h.

ANESTESIA Y CIRUGÍA

La resección de un tumor secretor de catecolaminas es una intervención quirúrgica de alto riesgo y se requiere un cirujano y un anestesiólogo con experiencia. Las últimas dosis orales de los bloqueantes α- y β-adrenérgicos pueden administrarse por vía oral a primera hora de la mañana el mismo día de la intervención. Debe evitarse usar fentanilo, ketamina y morfina, ya que podrían estimular la liberación de catecolaminas desde el feocromocitoma. Además, se evitará el bloqueo nervioso parasimpático con atropina, debido a la taquicardia asociada. La anestesia puede inducirse con una inyección i.v. de propofol, etomidato o barbitúricos en combinación con opioides sintéticos. Se pueden usar la mayoría de los gases anestésicos, pero se evitará usar halotano y desflurano. Deben vigilarse estrechamente las variables cardiovasculares y hemodinámicas y es necesario medir continuamente la presión intraarterial y el ritmo cardíaco. Si el paciente tiene insuficiencia cardíaca congestiva

TABLA 30-3 Fármacos administrados por vía intravenosa para el tratamiento del feocromocitoma

FÁRMACO	INTERVALO POSOLÓGICO
Para la hipertensión arterial	
Fentolamina	Empezar con una dosis de prueba i.v. con 1 mg, seguida por 2-5 mg i.v. en embolada según necesidades o en infusión continua
Nitroprusiato	La velocidad de infusión de 2 μg/kg/min se informa como segura. Velocidades > 4 μg/kg/min pueden provocar efectos secundarios relacionados con cianuro antes de 3 h. Pocas veces se necesitan dosis > 10 μg/kg/min. La dosis máxima no debe ser mayor de 800 μg/min
Nicardipino	Empezar el tratamiento con 5 mg/h; la velocidad de infusión puede aumentar en 2,5 mg/h hasta un máximo de 15 mg/h
Para la arritmia cardíaca	
Lidocaína	Comenzar el tratamiento con una inyección i.v. rápida de 1-1,5 mg/kg (75-100 mg). Se pueden administrar nuevas emboladas de 0,5-0,75 mg/kg (25-50 mg) cada 5-10 min si es necesario, hasta un máximo de 3 mg/kg. Después de la dosis de carga se administra una infusión de mantenimiento de 2-4 mg/min (30-50 μg/kg/min), ajustándose según el efecto cuando hay alteraciones del metabolismo (p. ej., insuficiencia cardíaca o congestión hepática) y según indique la monitorización de la concentración sanguínea
Esmolol	Se infunde una dosis de carga de 0,5 mg/kg/min seguida por una infusión de mantenimiento de 0,05 mg/kg/min durante los siguientes 4 min. Dependiendo de la respuesta ventricular deseada se puede continuar con la infusión de mantenimiento con 0,05 mg/kg/min o aumentarla escalonadamente (p. ej., en incrementos de 0,1 mg/kg/min hasta un máximo de 0,2 mg/kg/min), manteniéndose cada aumento durante ≥ 4 min

i.v., intravenosa.

o una reserva cardíaca reducida, está indicado monitorizar la presión de enclavamiento en el capilar pulmonar. Las tasas de supervivencia quirúrgica son del 98 al 100% y el tratamiento que hemos esbozado en el pre- y perioperatorio es el mismo en adultos y niños.[15]

El abordaje laparoscópico a la glándula suprarrenal es el procedimiento de elección en los feocromocitomas intrasuprarrenales solitarios menores de 8 o 10 cm de diámetro. La duración media de la hospitalización por una adrenalectomía laparoscópica por un feocromocitoma es de 1 a 2 días. Si el feocromocitoma se encuentra en la glándula suprarrenal se debe extraer toda la glándula. El procedimiento laparoscópico debe convertirse en abierto si hay problemas durante la disección, el tumor es invasivo o hay adherencias, o en caso de inexperiencia del cirujano. Si se ha programado una adrenalectomía bilateral en el preoperatorio, debe utilizarse una cobertura con glucocorticoides para el estrés durante la espera del traslado al quirófano. La cobertura con glucocorticoides debe iniciarse en el mismo quirófano si se comprueba inesperadamente en el intraoperatorio que se necesita la adrenalectomía bilateral. Para tratar pacientes con NEM 2 y enfermedad de von Hippel-Lindau se han utilizado adrenalectomías bilaterales con conservación de la corteza, pero en el primer caso existe la duda de que se pueda dejar tejido suprarrenal medular residual, lo que aumentaría el riesgo de feocromocitoma. En los paragangliomas abdominales procede utilizar el abordaje quirúrgico abdominal anterior por la línea media, mientras que los casos localizados en cuello, tórax y vejiga de la orina requieren abordajes especializados.

Después de la resección quirúrgica del feocromocitoma puede presentarse hipotensión, que se tratará con líquidos y fármacos presores por vía i.v. según necesidades. La hipotensión del postoperatorio es menos frecuente si se ha utilizado el bloqueo α-adrenérgico adecuado en el preoperatorio, combinado con una dieta rica en sodio. Si durante la cirugía se manipularon ambas glándulas suprarrenales, se planteará la insuficiencia adrenocortical como posible causa de la hipotensión en el postoperatorio. En el postoperatorio inmediato también puede presentarse hipoglucemia, por lo que debe vigilarse la glucemia y administrarse líquidos con glucosa al 5% por vía i.v.

La presión arterial es habitualmente normal en el momento del alta hospitalaria, pero algunos pacientes se mantienen hipertensos durante 4-8 semanas en el postoperatorio. Puede presentarse hipertensión arterial persistente de larga duración, que puede estar relacionada con la ligadura inadvertida de una arteria renal polar, con el reinicio de los barorreceptores, con modificaciones hemodinámicas o estructurales de los vasos sanguíneos, con la alteración de la sensibilidad de los vasos a los fármacos presores, con modificaciones funcionales o estructurales de los riñones o con hipertensión primaria concordante.

SEGUIMIENTO EN EL POSTOPERATORIO A LARGO PLAZO

Aproximadamente 1 o 2 semanas después de la cirugía se deben medir las metanefrinas fraccionadas y las catecolaminas, recogiendo la orina de 24 h. Si las concentraciones son normales, la resección del feocromocitoma se considerará completa. Las concentraciones aumentadas de las catecolaminas y metanefrinas fraccionadas detectadas en el postoperatorio son compatibles con un tumor residual, ya sea una segunda lesión primaria o bien metástasis ocultas. Si se realizó una adrenalectomía bilateral, se prescribe la reposición glucocorticoide y mineralocorticoide durante el resto de la vida, comprobando anualmente, también durante toda la vida, la excreción en orina de 24 h de metanefrinas fraccionadas y catecolaminas o la concentración plasmática de metanefrinas fraccionadas junto a un estudio bioquímico anual para evaluar la enfermedad metastásica, la recurrencia tumoral en el lecho suprarrenal o la aparición diferida de múltiples tumores primarios. Las tasas de recurrencia son máximas en los casos de enfermedad familiar y/o paraganglioma. El estudio radiológico de seguimiento con TC o RM no es necesario, salvo si se detecta la elevación de metanefrinas fraccionadas y/o catecolaminas o si el tumor original se asoció a un exceso mínimo de catecolaminas.

Asimismo, se valorará el estudio genético de los pacientes que presenten una o más de las características siguientes: paraganglioma, feocromocitoma diagnosticado a una edad temprana (<30 años), antecedentes familiares de feocromocitoma o cualquier signo que indique una causa genética, como angiomas retinianos, pecas axilares, manchas café con leche, tumor cerebeloso, carcinoma medular de tiroides o hiperparatiroidismo. Además, se debe realizar el estudio bioquímico a todos los familiares de primer grado de un paciente con feocromocitoma o paraganglioma, por ejemplo con el análisis de metanefrinas fraccionadas y catecolaminas en orina de 24 h. Si el estudio de mutaciones es positivo, se procederá a la detección sistemática escalonada de mutaciones de la línea germinal en los familiares de primer grado (empezando por padres e hijos).

FEOCROMOCITOMA MALIGNO

Es difícil distinguir entre tumores secretores de catecolaminas benignos y malignos sobre la base de las características clínicas, bioquímicas o histopatológicas. La única curación disponible para el feocromocitoma maligno es la resección quirúrgica completa. Las neoplasias malignas son muy poco frecuentes en pacientes con síndrome suprarrenal familiar, pero es frecuente en los casos de paraganglioma familiar causado por mutaciones del gen *SDHB*. Aunque la tasa media de supervivencia a 5 años de los pacientes con feocromocitoma maligno es menor del 50%, el pronóstico es variable: aproximadamente el 50% de los casos presenta una forma poco activa de la enfermedad, con una esperanza de vida mayor de 20 años, mientras que el otro 50% presenta enfermedad rápidamente progresiva, mortal en un plazo de 1 a 3 años. Las localizaciones metastásicas comprenden el tejido local, el hígado, el hueso, el pulmón y los ganglios linfáticos. Si fuera posible, se resecarán las lesiones metastásicas. Las metástasis óseas que sean dolorosas o que supongan una amenaza para la función estructural pueden tratarse con radioterapia externa o con crioablación. La radioterapia externa también puede usarse para tratar las lesiones de tejidos blandos no resecables.

La irradiación local del tumor con dosis terapéuticas de ^{131}I-MIBG ha conseguido respuestas parciales y temporales en aproximadamente un tercio de los casos. El tratamiento mediante trombosis de las metástasis hepáticas grandes y mediante RFA de las más pequeñas (<3 cm) son otras opciones a considerar. En casos seleccionados, se han obtenido resultados favorables con octreótido de acción prolongada. Si el tumor se considera agresivo y afecta a la calidad de vida, se puede plantear la quimioterapia combinada.[17] El tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa ha conseguido la regresión tumoral a corto plazo.[18] El tratamiento del paciente con un feocromocitoma maligno puede resultar frustrante porque las opciones curativas son limitadas. Es evidente que necesitamos protocolos prospectivos innovadores para identificar nuevas opciones terapéuticas para esta neoplasia.

FEOCROMOCITOMA EN EL EMBARAZO

El feocromocitoma puede causar la muerte tanto del feto como de la madre durante el embarazo. El tratamiento de las crisis hipertensivas es el mismo que el de pacientes no gestantes, con la excepción de que se evitará usar nitroprusiato en las embarazadas. Aunque existe cierta controversia sobre el tratamiento más adecuado, se procederá a la resección del feocromocitoma durante los dos primeros trimestres del embarazo. La preparación preoperatoria es la misma que en pacientes no gestantes. Si se elige el tratamiento médico o si la paciente se encuentra en el tercer trimestre, está indicada la cesárea con extracción del feocromocitoma en la misma intervención. Se evitará llegar al parto y alumbramiento espontáneos.

Aldosteronismo primario

La hipertensión arterial, la supresión de la actividad de renina plasmática (ARP) y el aumento de la secreción suprarrenal de aldosterona definen el síndrome de aldosteronismo primario, descrito por primera vez en 1955.[1,19] El adenoma productor de aldosterona (APA) y el hiperaldosteronismo idiopático (HI) bilateral son los subtipos más frecuentes de aldosteronismo primario (cuadro 30-3). Aunque aún se desconoce la causa del HI, un subgrupo de APA se asocia a mutaciones somáticas del gen que codifica un canal rectificador de la corriente de entrada de potasio *(KCNJ5)*.[20] Otra forma mucho menos frecuente, la hiperplasia unilateral o hiperplasia suprarrenal primaria (HSP), se debe a la hiperplasia micro- o macronodular de la zona glomerulosa de una de las glándulas suprarrenales.[21] El hiperaldosteronismo familiar (HAF) también es muy poco frecuente y se han descrito tres tipos: HAF tipos I, II y III.[22] El *HAF tipo I* o *aldosteronismo con respuesta a glucocorticoides* (ARG) es un trastorno autosómico dominante que se asocia a grados variables de hiperaldosteronismo, concentraciones

altas de varios esteroides híbridos (18-hidroxicortisol y 18-oxocortisol) y supresión con glucocorticoides exógenos. El *HAF tipo II* se refiere a la aparición familiar de APA, HI o ambos.[22,23] El *HAF tipo III* se refiere al aldosteronismo primario congénito grave asociado a hiperplasia bilateral de la zona glomerulosa debida a mutaciones del gen *KCNJ5* en la línea germinal.[20,24]

Diagnóstico

DETECCIÓN DEL CASO

En el pasado, los médicos no pensaban en el diagnóstico de aldosteronismo primario salvo si el paciente se presentaba con hipopotasemia espontánea, y después la evaluación diagnóstica requeriría suspender los medicamentos antihipertensivos durante al menos 2 semanas.[1] El abordaje diagnóstico espontáneo de «hipopotasemia/sin fármaco antihipertensivo» dio lugar a tasas de prevalencia predichas menores del 0,5% en los pacientes hipertensos.[1,21] No obstante, ahora sabemos que la mayoría de los pacientes con aldosteronismo primario no tiene hipopotasemia y que la detección del caso se puede completar con un sencillo análisis de sangre (relación entre concentración de aldosterona plasmática [CAP]/ARP]) mientras el paciente está tomando fármacos antihipertensivos.[21,25] Utilizando esta relación CAP/ARP como prueba para la detección de casos, seguido por una prueba de confirmación de supresión de aldosterona, se ha obtenido una prevalencia mucho mayor (5-10% de todos los pacientes con hipertensión arterial) de aldosteronismo primario.[1,21,25,26] Los pacientes con hipertensión arterial e hipopotasemia, con independencia de la causa supuesta (p. ej., tratamiento con diuréticos), y la mayoría de los casos con hipertensión resistente al tratamiento debe someterse a la detección sistemática del aldosteronismo primario mediante la relación CAP/ARP (el valor umbral depende del laboratorio; fig. 30-2). Una relación CAP/ARP alta es una prueba positiva de detección sistemática, un resultado que justifica el estudio de confirmación.

Cuadro 30-3 Subtipos de aldosteronismo primario

- Adenoma productor de aldosterona (APA)
- Hiperaldosteronismo idiopático (HI)
- Hiperplasia suprarrenal primaria (hiperplasia unilateral suprarrenal)
- Carcinoma adrenocortical productor de aldosterona
- Tumor ectópico productor de aldosterona (p. ej., tumor ovárico)
- Hiperaldosteronismo familiar (HAF)
  - Aldosteronismo con respuesta a glucocorticoides (HAF tipo I)
  - HAF tipo II (APA o HI)
  - HAF tipo III (mutaciones en *KCNJ5* en la línea germinal)

CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO

El estudio de confirmación se completa con la prueba de supresión de sodio: carga oral de sodio, prueba de supresión salina, prueba de estimulación con captopril o prueba de supresión con fludrocortisona.[25] En la Clínica Mayo preferimos usar una dieta rica en sodio durante 3 o 4 días con recogida de la orina de 24 h (día 3 a 4) para la determinación de aldosterona, sodio y creatinina.[21] Cuando el sodio en orina de 24 h es mayor de 200 mEq, lo que confirma que la carga de sodio es la adecuada, los pacientes con aldosteronismo primario demuestran la producción autónoma de aldosterona con concentraciones de aldosterona en orina mayores de 12 µg/24 h (>33 nmol/día). Durante la carga oral de sodio es importante vigilar los electrólitos séricos y la presión arterial cada día y aumentar el suplemento de potasio y los medicamentos antihipertensivos cuando esté indicado.

EVALUACIÓN DEL SUBTIPO

La adrenalectomía unilateral en pacientes con APA o HSP consigue la normalización de la hipopotasemia. La hipertensión arterial mejora en todos los pacientes y se cura aproximadamente en el 30 al 60% de los casos.[27-30] En la HI, la adrenalectomía uni- o bilateral raras veces corrige la hipertensión, por tanto, el HI y el ARG deben recibir tratamiento médico. En los pacientes que desean buscar una curación quirúrgica, la distinción precisa entre los subtipos de aldosteronismo primario es un paso crítico (fig. 30-3); la evaluación del subtipo puede requerir una o más pruebas, la primera de las cuales es el estudio de imágenes de las glándulas suprarrenales con TC. Cuando se encuentra un macroadenoma hipodenso solitario (puntuación de unidades Hounsfield < 10) unilateral (>1 cm pero <2 cm) y una morfología normal en la suprarrenal contralateral en la TC en un paciente joven (<40 años) con aldosteronismo primario, la adrenalectomía unilateral es una opción terapéutica razonable. No obstante, en muchos casos, la TC puede mostrar suprarrenales de aspecto normal, engrosamiento mínimo de la rama suprarrenal unilateral, microadenomas unilaterales (≤1 cm) o macroadenomas bilaterales pero la TC suprarrenal no es suficientemente precisa para distinguir entre APA y el HI.[31-33] En un estudio de

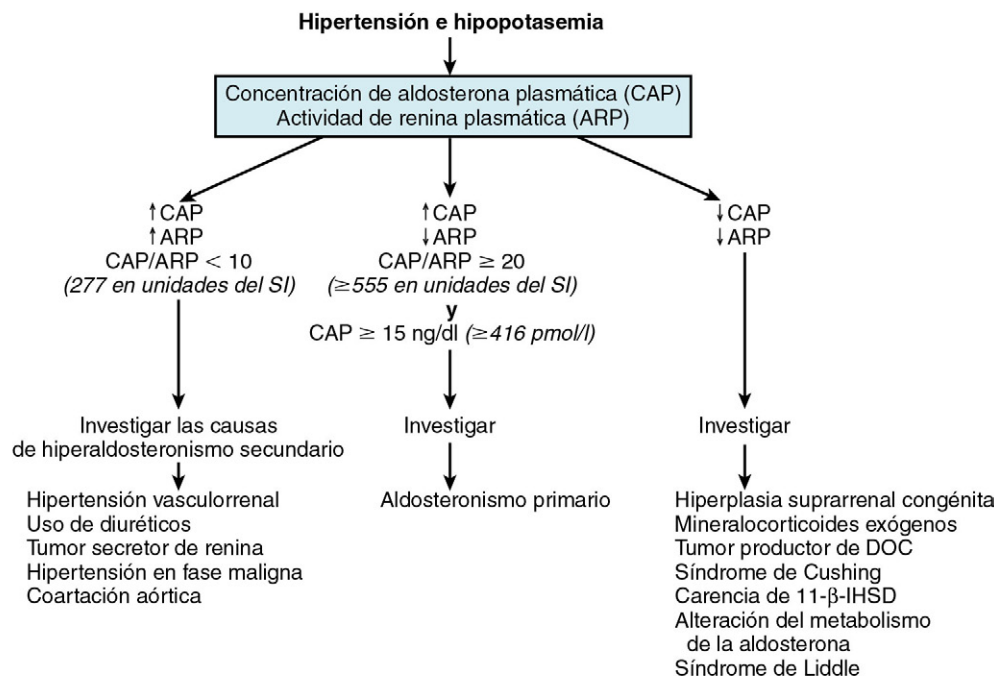


FIGURA 30-2 Utilización de la relación entre concentración de aldosterona plasmática *(CAP)*/actividad de renina plasmática *(ARP)* para distinguir entre las diversas causas de hipertensión arterial e hipopotasemia. *DOC,* desoxicorticosterona; *OHSD,* hidroxiesteroide deshidrogenasa. *(Modificado de Young WF Jr, Hogan MJ. Renin-independent hypermineralocorticoidism.* Trends Endocrinol Metab *1994;5:97-106.)*

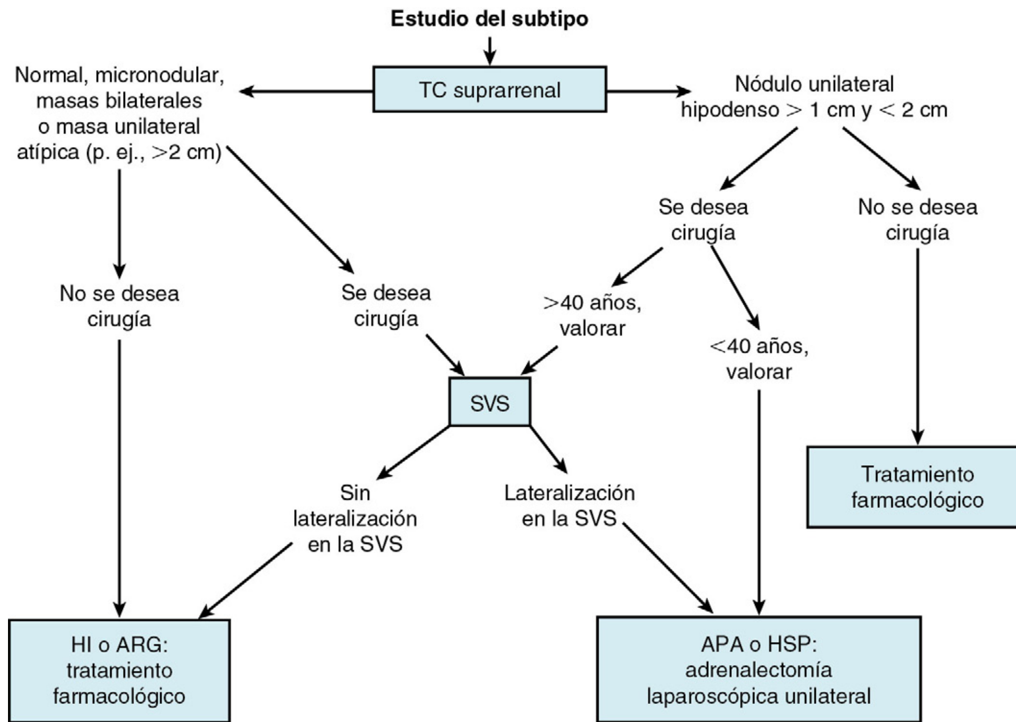


FIGURA 30-3 Evaluación del subtipo del aldosteronismo primario. *APA,* adenoma productor de aldosterona; *ARG,* aldosteronismo con respuesta a glucocorticoides; *HI,* hiperaldosteronismo idiopático; *HSP,* hiperplasia suprarrenal primaria; *SVS,* estudio de una muestra de sangre venosa suprarrenal; *TC,* tomografía computarizada. *(Modificado de Young WF Jr, Hogan MJ. Reninindependent hypermineralocorticoidism.* Trends Endocrinol Metab *1994;5:97-106.)*

203 pacientes con aldosteronismo primario que fueron evaluados mediante TC y toma de muestras de sangre venosa suprarrenal, la TC fue precisa en solo el 53% de los casos. Según los resultados de la TC, 42 pacientes (22%) habrían sido excluidos incorrectamente como candidatos para la adrenalectomía y 48 (25%) podrían haber sido sometidos a una cirugía innecesaria o inadecuada.[32] En una revisión sistemática de 38 estudios con un total de 950 pacientes con aldosteronismo primario, los resultados de la TC/RM suprarrenal no concordaron con los de la muestra de sangre venosa de la suprarrenal en 359 (38%) de 950 pacientes. Según los datos de la TC/RM, el 19% de los pacientes se habría sometido a una cirugía no curativa y el 19% habría recibido tratamiento médico en lugar de una adrenalectomía curativa.[33] Por lo tanto, el estudio de una muestra de sangre venosa suprarrenal es la prueba estándar para distinguir entre la enfermedad uni- y bilateral en pacientes con aldosteronismo primario.[32-34] El estudio de una muestra de sangre venosa suprarrenal es un procedimiento muy complejo porque la vena suprarrenal derecha es pequeña y puede ser difícil de localizar y canular. La tasa de éxito depende de la pericia del angiografista.[35] En una revisión de 47 publicaciones se encontró que la tasa de éxito al canular la vena suprarrenal derecha en 384 pacientes fue del 74%.[36] Con experiencia y centrando los casos en uno o dos radiólogos en un centro de referencia, la tasa de éxito del estudio de una muestra de sangre venosa puede llegar hasta el 96%.[32,34,37]

Los pacientes con APA tienen hipertensión más grave, hipopotasemia más frecuente, concentraciones de aldosterona más altas en plasma (>25 ng/dl, >694 pmol/l) y orina (>30 μg/día, >83 nmol/día) y son más jóvenes (<50 años) que los que tienen HI. No obstante, todos esos factores no son factores predictivos absolutos de enfermedad suprarrenal unilateral frente a bilateral. En algunos centros y directrices de práctica clínica se recomienda realizar el estudio de una muestra de sangre venosa suprarrenal en todos los pacientes que hayan sido diagnosticados de aldosteronismo primario.[25,33] La utilización del estudio de una muestra de sangre venosa suprarrenal debe basarse en la preferencia del paciente, la edad, las enfermedades asociadas y la probabilidad clínica de encontrar un APA.[21,32] Un abordaje más práctico es la utilización selectiva de la muestra de sangre venosa suprarrenal, como se indica en la figura 30-3.

Principios del tratamiento

El objetivo del tratamiento consiste en prevenir la morbilidad y la mortalidad asociadas a la hipertensión, la hipopotasemia y el daño cardiovascular. Determinar la causa del aldosteronismo primario ayuda a determinar el tratamiento adecuado. La normalización de la presión arterial no debe ser el único objetivo del tratamiento del paciente con aldosteronismo primario. Además del riñón y el colon, los receptores de mineralocorticoides están presentes en el corazón, el cerebro y los vasos sanguíneos. La secreción excesiva de aldosterona se asocia al aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y de la morbilidad. Este aspecto se planteó en un estudio retrospectivo en el que se compararon 124 pacientes con aldosteronismo primario con 465 pacientes con hipertensión esencial evidente que eran comparables en cuanto a edad, sexo y presión arterial (media, 175/107 mmHg).[38] Los pacientes con aldosteronismo primario tenían tasas significativamente mayores de accidente cerebrovascular (12,9 frente a 3,4% en los casos de hipertensión esencial), infarto de miocardio no mortal (4 frente a 0,6%) y fibrilación auricular (7,3 frente a 0,6%). La tasa de complicaciones cardiovasculares fue parecida en los casos de adenoma suprarrenal o de hiperplasia suprarrenal. Además, el exceso de aldosterona puede inducir efectos cardiovasculares adversos independientes de la presión arterial.[39] Por lo tanto, la normalización de la aldosterona circulante o el bloqueo de los receptores de aldosterona deben formar parte del plan de tratamiento de todos los pacientes con aldosteronismo primario.

Además, los médicos deben entender que la mayoría de los pacientes con aldosteronismo primario de larga duración tienen algún grado de insuficiencia renal que está enmascarada por la hiperfiltración glomerular asociada al exceso de aldosterona.[40-42] El grado verdadero de insuficiencia renal solo puede confirmarse después del tratamiento farmacológico o quirúrgico.[40-42]

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL ADENOMA PRODUCTOR DE ALDOSTERONA Y DE LA HIPERPLASIA UNILATERAL

La adrenalectomía unilateral laparoscópica es una opción terapéutica excelente para pacientes con APA o hiperplasia unilateral.[25,43] Aunque el control de la presión arterial mejora en casi el 100% de los pacientes en el postoperatorio, la media de las tasas de curación a largo plazo

de la hipertensión arterial después de la adrenalectomía unilateral en caso de APA varía del 30 al 60%.[28,30] La hipertensión arterial persistente después de la adrenalectomía se correlaciona directamente con tener más de un familiar de primer grado con hipertensión arterial, utilización de más de dos fármacos antihipertensivos en el preoperatorio, edad avanzada, aumento de la concentración de creatinina sérica y duración de la hipertensión arterial, y se debe principalmente a una hipertensión primaria coexistente.[28,30]

La adrenalectomía laparoscópica es el abordaje quirúrgico preferido y se asocia a estancias hospitalarias más breves y a menor morbilidad a largo plazo respecto al abordaje abierto convencional.[43] Como los APA son pequeños y pueden ser múltiples, se deberá extraer toda la glándula suprarrenal. Para disminuir el riesgo quirúrgico, se corregirá la hipopotasemia con suplementos de potasio y/o un antagonista del receptor de mineralocorticoides en el preoperatorio. El antagonista del receptor de mineralocorticoides y los suplementos de potasio deben suspenderse en el postoperatorio. La CAP debe medirse 1 o 2 días después de la operación para confirmar una curación bioquímica, las concentraciones de potasio sérico deberán vigilarse semanalmente durante 4 semanas después de la cirugía y se seguirá una dieta con sodio abundante para evitar la hiperpotasemia del hipoaldosteronismo, que podría presentarse debido a la supresión crónica del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En aproximadamente el 5% de los pacientes con APA puede desarrollarse una hiperpotasemia clínicamente significativa después de la cirugía y puede requerirse la administración a corto plazo de fludrocortisona.[44] Normalmente, la hipertensión que se asocia al exceso de aldosterona se resuelve en 1 a 3 meses en el postoperatorio.

Se ha descrito la RFA de los adenomas productores de aldosterona.[45] No obstante, este abordaje terapéutico no debe usarse hasta que se comprueben su seguridad y eficacia en estudios a largo plazo.

Tratamiento farmacológico

El HI y el ARG deben recibir tratamiento médico. Los pacientes con APA también pueden recibir tratamiento médico si incluye el bloqueo del receptor de mineralocorticoides.[21,25] Una dieta con restricción de sodio (<100 mEq/día), mantener el peso ideal, evitar el tabaco y realizar ejercicio aerobio regularmente contribuyen significativamente al éxito del tratamiento farmacológico.

Durante más de 4 décadas la espironolactona ha sido el fármaco de elección para el tratamiento del aldosteronismo primario. Se comercializa en comprimidos de 25, 50 y 100 mg. La dosis es de 12,5 a 25 mg/día inicialmente, y se aumenta a 400 mg/día si es necesario para conseguir una concentración normal alta de potasio sérico sin la ayuda de suplementos orales de cloruro de potasio. La hipopotasemia responde con prontitud, pero la hipertensión puede tardar hasta 4 u 8 semanas en corregirse. Después de varios meses de tratamiento, la dosis puede reducirse a menudo a tan solo 12,5 a 50 mg/día. El ajuste se basa en el objetivo de concentración del potasio sérico en el intervalo normal-alto. Deben vigilarse el potasio sérico y la creatinina con frecuencia durante las primeras 4 o 6 semanas del tratamiento, en especial en pacientes con insuficiencia renal o diabetes mellitus. La espironolactona aumenta la semivida de la digoxina, así que habría que ajustar la dosis de este fármaco en los pacientes que empiecen a tomar espironolactona. Debe evitarse el tratamiento concomitante con salicilatos porque interfieren con la secreción tubular del metabolito activo y disminuyen la eficacia del fármaco. No obstante, este fármaco no es selectivo del receptor de mineralocorticoides. Por ejemplo, el antagonismo en el receptor de testosterona puede provocar ginecomastia dolorosa, disfunción eréctil y descenso de la libido en los varones, mientras que la actividad agonista del receptor de progesterona provoca irregularidad menstrual en las mujeres.

La eplerenona es un antimineralocorticoide de base esteroide que actúa como un antagonista competitivo y selectivo del receptor de mineralocorticoides. Fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la hipertensión esencial no complicada en 2003. El grupo 9,11-epóxido que contiene la eplerenona consigue una reducción importante de las acciones progestágenas y antiandrógenas en comparación con espironolactona. La eplerenona tiene una afinidad de unión del 0,1% por los receptores de andrógenos y menor del 1% por los de progesterona en comparación con la espironolactona. En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con un principio activo y de grupos paralelos en el que se comparaba la eficacia de la eplerenona frente a la espironolactona para el tratamiento del aldosteronismo primario se encontró que la espironolactona tenía un efecto antihipertensivo significativamente mayor.[46] La eplerenona se comercializa en comprimidos de 25 y 50 mg. En el aldosteronismo primario es razonable comenzar con una dosis de 25 mg dos veces al día (debe administrarse dos veces al día debido a la semivida más corta de la eplerenona en comparación con la espironolactona), que debe ajustarse al alza hasta alcanzar la concentración normal-alta objetivo del potasio sérico sin ayuda de suplementos de potasio. La dosis máxima aprobada por la FDA para la hipertensión arterial es de 100 mg/día. En los estudios de potencia con eplerenona se demuestra una potencia un 50% menor miligramo a miligramo cuando se compara con espironolactona. Igual que cuando se utiliza este último fármaco, es importante vigilar estrechamente la presión arterial, el potasio sérico y la creatinina sérica. Los efectos secundarios observados con la eplerenona son mareos, cefalea, cansancio, diarrea, hipertrigliceridemia y enzimas hepáticas elevadas.

Los pacientes con HI requieren con frecuencia un segundo fármaco antihipertensivo para alcanzar un buen control de la presión arterial. La hipervolemia es una causa mayor de resistencia al tratamiento farmacológico y la administración de una tiacida en dosis bajas, como 12,5 a 50 mg de hidroclorotiacida al día o un diurético sulfonamida relacionado, es eficaz en combinación con el antagonista del receptor de mineralocorticoides. Como estos fármacos aumentan aún más la hipopotasemia, deben vigilarse las concentraciones de potasio sérico. Además de estos tratamientos, están en desarrollo inhibidores de la aldosterona sintasa, que pueden ser buenas opciones terapéuticas en pacientes con aldosteronismo primario.[47]

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL ALDOSTERONISMO CON RESPUESTA A GLUCOCORTICOIDES

Antes de iniciar el tratamiento, se debe confirmar la ARG mediante el estudio genético. El tratamiento a largo plazo con dosis fisiológicas de un glucocorticoide normaliza la presión arterial y corrige la hipopotasemia en el paciente con ARG. El médico debe ser cauto respecto al síndrome de Cushing yatrógeno por dosis excesivas de glucocorticoides, en especial cuando utilice dexametasona en niños. Debe prescribirse la dosis efectiva menor de los fármacos de acción más corta, como prednisona o hidrocortisona, en relación con la superficie corporal (p. ej., hidrocortisona 10 a 12 mg/m^2/día). El objetivo de presión arterial en niños debe guiarse por los percentiles de presión arterial específicos de la edad. Los niños deben ser seguidos por pediatras con experiencia en el tratamiento glucocorticoide, prestándose especial atención a la prevención del retraso del crecimiento lineal por el sobretratamiento. El tratamiento con antagonistas de los receptores de mineralocorticoides en estos pacientes puede ser igual de eficaz y evita la posible alteración del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y el riesgo de efectos secundarios yatrógenos. Además, el tratamiento con glucocorticoides o el bloqueo del receptor de mineralocorticoides puede ser incluso útil en pacientes con ARG normotensos.

Otras formas de exceso de mineralocorticoides

El espectro de los efectos del exceso de mineralocorticoides en pacientes con ARP baja comprende el hiperdesoxicorticosteronismo, el síndrome de Cushing y el exceso aparente de mineralocorticoides (v. cuadro 30-1). Habrá que tener en cuenta estos diagnósticos cuando la CAP y la ARP sean bajas en pacientes con hipertensión arterial e hipopotasemia (v. fig. 30-2).

Hiperdesoxicorticosteronismo

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) se debe a los defectos enzimáticos de la esteroidogenia suprarrenal que provocan una secreción de cortisol deficiente. La ausencia de retroalimentación inhibidora por el cortisol en el hipotálamo y la hipófisis produce la acumulación de precursores de cortisol motivada por la hormona adrenocorticotropa (ACTH) en relación con la carencia enzimática. La carencia de 11-β-hidroxilasa o de 17-α-hidroxilasa causa hipertensión e hipopotasemia debido a la hipersecreción del mineralocorticoide 11-desoxicorticosterona (DOC). El efecto mineralocorticoide de las concentraciones circulantes elevadas de DOC también disminuye la ARP y la secreción

de aldosterona. Estos defectos son autosómicos recesivos y normalmente se diagnostican en la infancia, aunque se ha demostrado que los defectos enzimáticos parciales causan hipertensión en los adultos.

Carencia de 11-β-hidroxilasa

Aproximadamente el 5% de todos los casos de HSC se deben a la carencia de 11-β-hidroxilasa. Su prevalencia en personas de raza blanca es de 1 por 100.000. Además de las concentraciones altas de DOC y 11-desoxicortisol, el efecto de masa del sustrato hace que aumenten las concentraciones de andrógenos suprarrenales, ya de por sí elevadas. Las niñas solicitan atención médica en la infancia con hipertensión arterial, hipopotasemia y virilización; en los niños, es evidente la pubertad seudoprecoz. Aproximadamente dos tercios de los casos tienen hipertensión leve o moderada y las concentraciones muy elevadas de DOC, 11-desoxicortisol y andrógenos suprarrenales confirman el diagnóstico. La restitución de glucocorticoides normaliza las anomalías esteroideas y la hipertensión. Para ello, en el adulto puede utilizarse dexametasona (0,5 a 0,75 mg/día), prednisona (5 mg por la mañana y 2,5 mg por la noche) o hidrocortisona (20 mg por la mañana y 10 mg por la noche). Para su detección sistemática, se someterá a los familiares a una prueba de estimulación con cosintropina para determinar el cortisol y el 11-desoxicortisol.

Carencia de 17-α-hidroxilasa

La carencia de la 17-α-hidroxilasa por HSC es muy poco frecuente, de la que solo se han descrito 120 casos. La carencia disminuye la producción de cortisol y hormonas sexuales, de manera que los varones con genética 46,XY aparecen en un primer momento con seudohermafroditismo o con fenotipo femenino y las mujeres 46,XX se presentan con amenorrea primaria. Por lo tanto, una persona que tenga esta forma de HSC puede no solicitar atención médica hasta la pubertad. Los resultados bioquímicos comprenden concentraciones plasmáticas bajas de andrógenos suprarrenales, 17-α-hidroxiprogesterona, aldosterona y cortisol y altas de DOC, corticosterona y 18-hidroxicorticosterona, que suprimen la ARP. Igual que en la carencia de 11-β-hidroxilasa, la restitución de glucocorticoides corrige las anomalías esteroideas y la hipertensión arterial, si bien también es necesario reponer los esteroides sexuales. En cuanto a la detección sistemática, los familiares deben someterse a la prueba de estimulación con cosintropina para medir el cortisol y la 17-hidroxipregnenolona.

TUMORES PRODUCTORES DE DESOXICORTICOSTERONA

Los tumores suprarrenales productores de DOC son habitualmente de gran tamaño y malignos. Algunos segregan andrógenos y estrógenos además de DOC, lo que puede causar virilización en mujeres y feminización en varones. Una concentración alta de DOC en plasma o de tetrahidrodesoxicorticosterona en orina y un tumor suprarrenal de gran tamaño en la TC confirman el diagnóstico. El mejor tratamiento es la resección quirúrgica completa.

RESISTENCIA PRIMARIA AL CORTISOL

En pacientes con resistencia primaria al cortisol, un síndrome familiar muy poco frecuente, se encuentran elevadas la secreción de cortisol y su concentración plasmática sin signos de síndrome de Cushing. El síndrome se caracteriza por alcalosis hipopotasémica, hipertensión arterial, aumento de las concentraciones plasmáticas de DOC y aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales, que probablemente se deban a varios defectos de los receptores de glucocorticoides y del complejo de receptores de esteroides. El tratamiento de la hipertensión dependiente de mineralocorticoides consiste en bloquear el receptor de mineralocorticoides con espironolactona o suprimir la secreción de ACTH con dexametasona en las dosis comentadas en las secciones precedentes sobre aldosteronismo primario y HSC, respectivamente.

Síndromes de exceso aparente de mineralocorticoides

El cortisol puede ser un mineralocorticoide potente. La enzima microsómica 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11-β-OHSD; EC 1.1.1.146) es responsable del metabolismo renal de cortisol a cortisona, metabólicamente inactiva. La carencia de esta enzima da lugar a una concentración intrarrenal alta de cortisol e hipertensión, hipopotasemia, supresión de la ARP y concentraciones bajas de aldosterona. El aumento de la relación entre cortisol y cortisona en orina confirma el diagnóstico.

Se han descrito dos tipos de defectos en el metabolismo renal del cortisol. El síndrome de *exceso aparente de mineralocorticoides* (AME) *tipo I* se refiere a la carencia de la enzima 11-β-OHSD, mientras que el de *tipo II* se debe a la carencia de la vía metabólica de reducción del anillo A. El tratamiento incluye el bloqueo del receptor de mineralocorticoides con espironolactona o la supresión de la secreción endógena de cortisol con dexametasona. Las formas congénitas son trastornos autosómicos recesivos muy poco frecuentes, aunque las formas adquiridas son más frecuentes e incluyen la hipertensión inducida por regaliz y el síndrome de Cushing.

SÍNDROME DE CUSHING

La hipertensión arterial se presenta en el 75 al 80% de los pacientes con síndrome de Cushing. Los mecanismos de la hipertensión arterial comprenden el aumento de la producción de DOC, el aumento de la reactividad vascular a catecolaminas y un exceso de inactivación de cortisol al estimularse el receptor de mineralocorticoides. La carencia de la reducción del anillo A de cortisol causada por el exceso de las enzimas metabolizadoras da lugar a un AME funcional de tipo II en pacientes con hipercortisolismo grave. El síndrome de Cushing es un síntoma complejo que se produce como consecuencia de la exposición prolongada a concentraciones suprafisiológicas de glucocorticoides. El origen de tal exceso puede ser exógeno (yatrógeno) o endógeno. El síndrome de Cushing endógeno se debe a: 1) hipersecreción de corticotropina (ACTH), lo que se conoce como *síndrome de Cushing dependiente de ACTH,* o 2) hipersecreción suprarrenal primaria de glucocorticoides, o *síndrome de Cushing independiente de ACTH.* El programa global de tratamiento para los pacientes con síndrome de Cushing comprende la resolución del hipercortisolismo, el tratamiento concomitante de las complicaciones del síndrome (hipertensión arterial, osteoporosis y diabetes mellitus) y, después del tratamiento definitivo, retirada de los glucocorticoides y recuperación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

Presentación

Los signos y síntomas típicos del síndrome de Cushing son aumento de peso con obesidad central, facies redonda y plétora, almohadillas de grasa dorsocervicales, aparición fácil de hematomas, piel fina «en papel de fumar», mala cicatrización de las heridas, estrías violáceas, debilidad de la musculatura proximal, cambios emocionales y cognitivos que consisten en irritabilidad, llanto, depresión e intranquilidad, hipertensión arterial, osteoporosis, infecciones oportunistas y micóticas, como candidiasis mucocutánea, tiña y pitiriasis versicolor, alteraciones de la función reproductora e hirsutismo.

Diagnóstico

Es esencial llegar al diagnóstico preciso del síndrome de Cushing y su subtipo para orientar el programa de tratamiento más adecuado. Como sus manifestaciones son de sobra conocidas, la sospecha de hipercortisolismo se confirmará al determinar o medir las concentraciones en suero y orina de 24 h de cortisol y la concentración de cortisol en la saliva a media noche. El hipercortisolismo autónomo se confirma con la prueba de supresión de dexametasona en dosis bajas (0,5 mg de dexametasona por vía oral cada 6 h durante 2 días). La excreción de cortisona en orina de 24 h de 20 mg o mayor confirma el diagnóstico. La concentración plasmática de ACTH permite clasificar el subtipo de hipercortisolismo como dependiente (concentraciones de ACTH «normal» o alta) o independientes (ACTH indetectable) de ACTH.

Debe obtenerse una RM de la hipófisis en los pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH. Si no se encuentra un tumor hipofisario en la imagen computarizada está indicada una evaluación más detallada con estudio radiológico del pulmón y obtención de muestras de sangre del seno petroso inferior para determinar ACTH tras la estimulación con hormona liberadora de corticotropina de origen ovino.

En pacientes con hipercortisolismo independiente de ACTH la prueba de supresión con dexametasona en dosis altas demuestra que la excreción de cortisol en orina no se suprime. En esos pacientes, los estudios radiológicos computarizados de las glándulas suprarrenales indican habitualmente el tipo de la enfermedad suprarrenal.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

En los pacientes con enfermedad dependiente de la hipófisis, la adenomectomía hipofisaria selectiva mediante cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección. La tasa de curación quirúrgica a largo plazo de los microadenomas secretores de ACTH es de aproximadamente el 80%. Si la adenomectomía hipofisaria no es curativa, la adrenalectomía bilateral y la irradiación de la hipófisis son las opciones terapéuticas adyuvantes. La extirpación quirúrgica de un adenoma o carcinoma suprarrenal o de la fuente de producción ectópica de ACTH es el tratamiento de elección en los pacientes con enfermedad adrenocortical primaria o producción ectópica de ACTH. La adrenalectomía bilateral es el tratamiento de elección en los pacientes con hiperplasia bilateral macro- o micronodular independiente de ACTH. El tratamiento farmacológico se reserva para pacientes que no se han curado con esos abordajes quirúrgicos.

La hipertensión arterial asociada al síndrome de Cushing debe tratarse hasta que se obtenga la curación quirúrgica. La espironolactona en las dosis usadas para tratar el aldosteronismo primario es eficaz revirtiendo la hipopotasemia. Pueden añadirse fármacos del segundo escalón, como los diuréticos tiacidas, para lograr un control óptimo de la presión arterial. La hipertensión arterial asociada al hipercortisolismo se resuelve habitualmente a lo largo de varias semanas después de la curación quirúrgica, y los fármacos antihipertensivos irán reduciéndose hasta su retirada.

Enfermedades tiroideas y paratiroideas

La disfunción de las glándulas tiroidea y paratiroidea puede ser la causa única de la hipertensión arterial o pueden contribuir significativamente a la hipertensión primaria subyacente.

Disfunción de la tiroides

PRESENTACIÓN Y DIAGNÓSTICO

El hipertiroidismo es el síndrome clínico que se produce cuando una cantidad excesiva de las hormonas tiroideas circulantes interactúan con los receptores de las hormonas tiroideas en los tejidos periféricos. Como resultado, aumentan la actividad metabólica y la sensibilidad a las catecolaminas circulantes. Los pacientes con tirotoxicosis tienen habitualmente un gasto cardíaco alto y aumento de la presión sistólica.

El hipotiroidismo es el síndrome que se produce como consecuencia de la carencia de hormonas tiroideas, lo que produce el enlentecimiento de muchos procesos metabólicos. La frecuencia de la hipertensión arterial, habitualmente diastólica, es tres veces mayor en los pacientes hipotiroideos.

La sospecha clínica de la disfunción de la glándula tiroidea se confirma mediante pruebas de laboratorio. Las características que definen el hipertiroidismo son las concentraciones sanguíneas altas de hormonas tiroideas (tiroxina y triyodotironina) y las concentraciones séricas bajas de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Por el contrario, el diagnóstico de hipotiroidismo se basa en concentraciones séricas bajas de hormona tiroidea y altas de TSH.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de los pacientes con hipertensión arterial que tienen hipertiroidismo consiste en un bloqueante β-adrenérgico, como atenolol, para tratar la hipertensión, la taquicardia y el temblor. El tratamiento definitivo del hipertiroidismo es específico de la causa. Por ejemplo, en los pacientes con hipertiroidismo autoinmune (enfermedad de Graves) debe realizarse la ablación de la glándula tiroidea con yodo 131. El ^{131}I habitualmente no consigue la curación y la tiroidectomía subtotal es el tratamiento de elección en los pacientes con hipertiroidismo causado por un bocio multinodular (enfermedad de Plummer). Por último, si el hipertiroidismo se asocia a una inflamación aguda de la tiroides, por ejemplo, una tiroiditis subaguda, el tratamiento temporal (~3 meses) con un inhibidor β-adrenérgico puede ser el único necesario.

El tratamiento de la carencia de hormona tiroidea disminuye la presión arterial en la mayoría de los pacientes con hipertensión arterial. La levotiroxina sintética es el tratamiento de elección para el hipotiroidismo. La dosis inicial se basa en el peso corporal (1,6 mg/kg/día), pero la dosis diaria necesaria puede ser menor en los pacientes mayores (<1 mg/kg/día). La dosis inicial de levotiroxina debe ser menor, de 25 a 50 mg/día en total y se aumentará cada 2 semanas en 25 mg hasta alcanzar la dosis objetivo en los casos mayores de 50 años o en los que tienen enfermedad cardíaca. Se efectuarán reevaluaciones clínicas y bioquímicas a intervalos de 2 meses hasta que la concentración sérica de TSH se haya normalizado.

Hiperparatiroidismo primario

PRESENTACIÓN Y DIAGNÓSTICO

La hipercalcemia se asocia a una mayor frecuencia de hipertensión arterial.[48] La causa más frecuente de hipercalcemia es el hiperparatiroidismo primario. La frecuencia de hipertensión arterial en pacientes con hiperparatiroidismo primario varía entre el 10 y el 60%.[48] En la mayoría de los casos, la enfermedad se debe a un adenoma paratiroideo solitario benigno, pero el hiperparatiroidismo se debe habitualmente a una hiperplasia de las cuatro glándulas paratiroideas cuando se asocia a los síndromes NEM.

La mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo primario están asintomáticos y la causa de su presentación puede residir en los efectos secundarios de hipercalcemia crónica: poliuria y polidipsia, estreñimiento, osteoporosis, litiasis renal, enfermedad ulcerosa péptica e hipertensión arterial. Las características que definen el hiperparatiroidismo primario son hipercalcemia, hipofosfatemia y aumento de la concentración sérica de la hormona paratiroidea. En los pacientes con hipercalcemia la medición de la concentración sérica de la hormona paratiroidea es la forma más específica de diagnosticar el hiperparatiroidismo primario. Si la concentración sérica de la hormona paratiroidea no está aumentada, se revisarán los datos clínicos y se investigarán las causas no paratiroideas de hipercalcemia, como son el feocromocitoma, el hipertiroidismo, el cáncer, el mieloma múltiple, la intoxicación por vitamina D y la sarcoidosis.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

El tratamiento del hiperparatiroidismo es quirúrgico y consiste en exploración del cuello, identificación de las cuatro glándulas paratiroideas y, en casos esporádicos, extracción de un adenoma único. En caso de una NEM, la resección subtotal (3,5 glándulas) de las glándulas hiperplásicas es terapéutica.

Acromegalia

PRESENTACIÓN Y DIAGNÓSTICO

El exceso crónico de hormona de crecimiento (GH) debido a un tumor hipofisario productor de GH provoca un síndrome clínico de acromegalia. Los efectos del exceso crónico de GH consisten en un crecimiento excesivo de partes acras y tejidos blandos, maloclusión dental progresiva, artritis degenerativa relacionada con el sobrecrecimiento del tejido condral y sinovial en las articulaciones, voz sonora de tono bajo, sudoración excesiva y piel grasa, hipertrofia perineural que provoca atrapamiento nervioso (p. ej., síndrome del túnel del carpo), disfunción cardíaca e hipertensión arterial. Esta última se presenta en el 20 al 40% de los pacientes.[49]

Un paciente con acromegalia presenta un aspecto característico que consiste en facies tosca, prognatismo, abombamiento frontal, manos en pala y pies anchos. A menudo, el paciente tiene antecedentes de aumento progresivo del tamaño de los zapatos, guantes, anillos o sombrero. Estos cambios pueden producirse lentamente y pueden pasar desapercibidos para el paciente, su familia y el médico.

El diagnóstico de la acromegalia depende de dos criterios: una concentración de GH que no se suprime a menos de 1 mg/l después de una carga oral de glucosa (75 a 100 g) y aumento de la concentración sérica de factor I de crecimiento insulinoide. La evaluación en el laboratorio de la acromegalia se complementa con la RM de la hipófisis.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

El tratamiento está indicado en todos los pacientes que tienen signos y síntomas de acromegalia y confirmación bioquímica del síndrome. Los objetivos del tratamiento son prevenir las consecuencias a largo plazo del exceso de GH, extracción de la neoplasia hipofisaria y conservación del tejido y la función normales de la hipófisis. La cirugía de la hipófisis es el tratamiento de elección. Si es necesario, se complementa con tratamiento médico y/o irradiación. El mejor tratamiento de la hipertensión arterial de la acromegalia es la curación del exceso de GH.[49] Si la curación quirúrgica no es posible, la hipertensión arterial responde habitualmente bien al tratamiento diurético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Young WF. Endocrine hypertension: then and now. *Endocr Pract* 2010;16:1-52.
2. Young WF Jr. Pheochromocytoma: 1926-1993. *Trends Endocrinol Metab* 1993;4(4):122-127.
3. Klein RD, Jin L, Rumilla K, Young WF Jr, Lloyd RV. Germline *SDHB* mutations are common in patients with apparently sporadic sympathetic paragangliomas. *Diagn Mol Pathol* 2008;17(2):94-100.
4. Hao HX, Khalimonchuk O, Schraders M, et al. *SDH5*, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science* 2009;325(5944):1139-1142.
5. Neumann HP, Erlic Z, Boedeker CC, et al. Clinical predictors for germline mutations in head and neck paraganglioma patients: cost reduction strategy in genetic diagnostic process as fall-out. *Cancer Res* 2009;69(8):3650-3656.
6. Bayley JP, Kunst HP, Cascon A, et al. *SDHAF2* mutations in familial and sporadic paraganglioma and phaeochromocytoma. *Lancet Oncol* 2010;11(4):366-372.
7. Burnichon N, Briere JJ, Libe R, et al. *SDHA* is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet* 2010;19(15):3011-3020.
8. Cerecer-Gil NY, Figuera LE, Llamas FJ, et al. Mutation of *SDHB* is a cause of hypoxia-related high-altitude paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2010;16(16):4148-4154.
9. Qin Y, Yao L, King EE, et al. Germline mutations in *TMEM127* confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet* 2010;42(3):229-333.
10. Ricketts CJ, Forman JR, Rattenberry E, et al. Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in *SDHB* and *SDHD*. *Hum Mutat* 2010;31(1):41-51.
11. Carney JA. Carney triad: a syndrome featuring paraganglionic, adrenocortical, and possibly other endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(10):3656-3662.
12. Young WF Jr. Paragangliomas: clinical overview. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1073:21-29.
13. Perry CG, Sawka AM, Singh R, et al. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(5):703-708.
14. Brown ML, Zayas GE, Abel MD, Young WF Jr, Schaff HV. Mediastinal paragangliomas: the Mayo Clinic experience. *Ann Thorac Surg* 2008;86(3):946-951.
15. Waguespack SG, Rich T, Grubbs E, et al. A current review of the etiology, diagnosis, and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(5):2023-2037.
16. Freel EM, Stanson AW, Thompson GB, et al. Adrenal venous sampling for catecholamines: a normal value study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(3):1328-1332.
17. Huang H, Abraham J, Hung E, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer* 2008 15;113(8):2020-2028.
18. Joshua AM, Ezzat S, Asa SL, et al. Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(1):5-9.
19. Young WF Jr, Hogan MJ. Renin-independent hypermineralocorticoidism. *Trends Endocrinol Metab* 1994;5(3):97-106.
20. Choi M, Scholl UI, Yue P, et al. K+ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 2011;331(6018):768-772.
21. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(5):607-618.
22. Quack I, Vonend O, Rump LC. Familial hyperaldosteronism I-III. *Horm Metab Res* 2010;42(6):424-428.
23. Sukor N, Mulatero P, Gordon RD, et al. Further evidence for linkage of familial hyperaldosteronism type II at chromosome 7p22 in Italian as well as Australian and South American families. *J Hypertens* 2008;26(8):1577-1582.
24. Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV, et al. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(8):3117-3123.
25. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(9):3266-3281.
26. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(3):1045-1050.
27. Meyer A, Brabant G, Behrend M. Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism. *World J Surg* 2005;29(2):155-159.
28. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 2001;135(4):258-261.
29. Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, et al. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension* 2008;51(5):1366-1371.
30. Sukor N, Gordon RD, Ku YK, Jones M, Stowasser M. Role of unilateral adrenalectomy in bilateral primary aldosteronism: a 22-year single center experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(7):2437-2445.
31. Young WF Jr. Primary aldosteronism—one picture is not worth a thousand words. *Ann Intern Med* 2009;151(5):357-358.
32. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004;136(6):1227-1235.
33. Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 2009;151(5):329-337.
34. Young WF, Stanson AW. What are the keys to successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70(1):14-17.
35. Vonend O, Ockenfels N, Gao X, et al. Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's Registry. *Hypertension* 2011;57(5):990-995, Epub 2011 Mar 7.
36. Young WF Jr, Klee GG. Primary aldosteronism: diagnostic evaluation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988;17(2):367-395.
37. Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. *Radiographics* 2005;25(Suppl 1):S143-S158.
38. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(8):1243-1248.
39. Stowasser M, Sharman J, Leano R, et al. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5070-5076.
40. Reincke M, Rump LC, Quinkler M, et al. Risk factors associated with a low glomerular filtration rate in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):869-875.
41. Sechi LA, Di Fabio A, Bazzocchi M, Uzzau A, Catena C. Intrarenal hemodynamics in primary aldosteronism before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(4):1191-1197.
42. Kuo CC, Wu VC, Tsai CW, Wu KD. Relative kidney hyperfiltration in primary aldosteronism: a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011;12(2):113-122, Epub 2011 Mar 24.
43. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg* 2004;91(10):1259-1274.
44. Huang WT, Chau T, Wu ST, Lin SH. Prolonged hyperkalemia following unilateral adrenalectomy for primary hyperaldosteronism. *Clin Nephrol* 2010;73(5):392-397.
45. Liu SY, Ng EK, Lee PS, et al. Radiofrequency ablation for benign aldosterone-producing adenoma: a scarless technique to an old disease. *Ann Surg* 2010;252(6):1058-1064.
46. Parthasarathy HK, Menard J, White WB, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2011;29(5):980-990.
47. Amar L, Azizi M, Menard J, et al. Aldosterone synthase inhibition with LCI699: a proof-of-concept study in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2010;56(5):831-838.
48. Heyliger A, Tangpricha V, Weber C, Sharma J. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2009;146(6):1042-1047.
49. Berg C, Petersenn S, Lahner H, et al. Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(8):3648-3656.

CAPÍTULO 31 Hipertensión resistente

Maria Czarina Acelajado y David A. Calhoun

La *hipertensión arterial resistente* (HTAR) se define como la presión arterial (PA) que se mantiene por encima del objetivo a pesar de la utilización simultánea de tres fármacos antihipertensivos de clases diferentes, prescritos en sus dosis óptimas, siendo lo ideal que uno de ellos sea un diurético.[1] La PA que se controla con cuatro o más medicamentos antihipertensivos también corresponde a una HTAR. Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la HTAR son edad avanzada, obesidad, nefropatía crónica (NC), diabetes, apnea obstructiva del sueño (AOS), consumo de una dieta rica en sal, origen étnico afroamericano y sexo femenino.[1]

No se conoce exactamente cuál es la prevalencia de la HTAR, pero es elevada. En una revisión retrospectiva de 14 años de duración, correspondiente a pacientes derivados a una consulta especializada en hipertensión arterial, se detectó una prevalencia global del 18%, que aumentaba con el tiempo.[2] En otra revisión de una red de atención primaria del sudeste de los EE. UU. se demostró que hasta el 16,2% de los pacientes hipertensos cumplían los criterios de HTAR, según la definición de necesitar tres o más medicamentos para conseguir el control de la PA. De ellos, el 12,7% tenía una PA mayor de 140/90 mmHg mientras tomaban tres o más medicamentos antihipertensivos y el 3,5% restante tenía la PA controlada, pero tomaban cuatro o más fármacos para este fin.[3] Los datos prospectivos de estudios de resultados de gran tamaño permiten calcular una prevalencia de HTAR de entre el 20 y el 30%,[4,5] aunque cabe esperar que dicha prevalencia aumente, debido, principalmente, al envejecimiento de la población y al aumento de la prevalencia de obesidad, apnea del sueño, diabetes y NC.[6]

Seudorresistencia

El término *hipertensión resistente* no es sinónimo de *hipertensión no controlada* (cuadro 31-1), concepto que engloba a aquellos pacientes cuya PA no se controla debido a una técnica de medición inadecuada, al mal cumplimiento con el tratamiento farmacológico o a la presencia de un «efecto de bata blanca», en el que las lecturas de PA obtenidas en la consulta son más altas que las obtenidas en otros lugares, como el domicilio o el lugar de trabajo. Es necesario localizar y corregir estas causas de *seudorresistencia*.

El incumplimiento del tratamiento es difícil de detectar, especialmente en pacientes que acuden a consulta con una PA superior a la planteada como objetivo, pero que insisten en que están tomando la medicación según las instrucciones. En una revisión retrospectiva se observó que el 16% de pacientes con HTAR que eran atendidos en una consulta de hipertensión arterial no cumplían con el tratamiento farmacológico.[7] En otro estudio prospectivo en el que se incluyeron 41 pacientes con HTAR se observó, utilizando control electrónico del cumplimiento, que el 20% no seguía el régimen antihipertensivo.[8] En este estudio, el control del cumplimiento por sí solo redujo la media de la PA desde 156/106 a 145/97 mmHg sin necesidad de modificar el régimen farmacológico, y un tercio de los casos alcanzó su objetivo de PA (<140/90 mmHg) después de 2 meses. La mayoría de los casos de falta de cumplimiento se deben a olvidos, reacciones adversas a los medicamentos y percepción por parte del paciente de que el fármaco no funciona. Cuando se dan estas situaciones puede ser muy útil simplificar el régimen antihipertensivo, utilizando, por ejemplo, medicamentos de acción prolongada administrados una vez al día y reduciendo la carga de pastillas mediante combinaciones de dosis fijas. Además, preguntar sobre la aparición de reacciones adversas y corregir las ideas erróneas del paciente sobre sus medicamentos durante la visita a la consulta son tácticas que forman parte de la asistencia correcta.

Diagnóstico

Aunque la HTAR se diagnostica habitualmente sobre la base de las lecturas tradicionales de la PA en la consulta, el control domiciliario de la PA es un método cada vez más utilizado para medir la PA y descartar el denominado efecto de bata blanca, es decir, el aumento de la PA inducido por una reacción de alerta ante la presencia del médico. Igual que en la consulta, los pacientes deben comprobar su PA en el domicilio estando sentados y tranquilos en una silla, con los pies apoyados en el suelo y las piernas sin cruzar, la espalda apoyada, el brazo apoyado en la mesa o en una encimera, a la altura del corazón[9] y con un manguito del tamaño adecuado colocado en el brazo desnudo. Deben obtenerse dos o tres lecturas por la mañana y por la noche. Se recomendará a los pacientes que no hablen mientras se miden la PA y que esperen al menos 30 min después de comer, fumar o hacer ejercicio para obtener las mediciones, ya que esas acciones condicionan los resultados. Para las mediciones en el domicilio es preferible utilizar dispositivos oscilométricos automáticos que miden la PA en la arteria braquial, ya que son más fáciles de usar y son tan fiables como el método de auscultación, la técnica estándar utilizada en la consulta. Aunque se consideran menos fiables, los monitores de muñeca pueden ser útiles en los casos de pacientes con obesidad mórbida, cuyos brazos no pueden usarse para medir la PA. No obstante, es necesario evaluar su utilización con mayor detalle.[9]

Las mediciones de la PA en el domicilio se utilizan cada vez en mayor medida para complementar las lecturas obtenidas en la consulta y para ayudar a tomar decisiones terapéuticas fundamentadas. Aunque las mediciones de la PA en la consulta presentan algunos inconvenientes intrínsecos (relacionados en su mayoría con las mediciones infrecuentes u obtenidas una sola vez, que no reflejan la PA habitual del paciente), su eficacia puede mejorar si se aumenta el número de lecturas por visita, se intenta eliminar la preferencia por el dígito final evitando el redondeo (que habitualmente lleva a valores aproximados al 5 o 10 más cercanos) y se anota el valor de la PA en múltiplos de dos, como corresponde a las marcas de lectura de la mayoría de los esfigmomanómetros. En conjunto, las lecturas obtenidas tanto en la consulta como fuera de ella aportan un cuadro general de la PA del paciente y permiten la toma de decisiones terapéuticas debidamente fundadas para alcanzar el objetivo de PA.

Monitorización ambulatoria de la presión arterial

La monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) de 24 h proporciona mediciones de la PA obtenidas fuera de la consulta durante un período de 24 h, que permiten una evaluación aún mejor de la PA y de su patrón diurno. La medición de la MAPA de 24 h permite detectar el *patrón de descenso* normal (descenso nocturno del 10 al 20% de la PA en comparación con los valores diurnos) o determinar su ausencia, es

Cuadro 31-1 Definiciones de términos

Hipertensión resistente
Presión arterial que no se controla a pesar de utilizar tres o más fármacos antihipertensivos, tomados idealmente en dosis óptimas y de los cuales uno es un diurético.

Seudorresistencia
Presión arterial no controlada que se puede atribuir al efecto de «bata blanca», incumplimiento con los medicamentos o técnicas de medición de la presión arterial incorrectas.

decir, identificar a los pacientes *sin descenso fisiológico nocturno*, así como definir la oleada matutina de la PA, o elevación de la PA después del despertar, junto a la variabilidad de la PA. Las anomalías en todos esos parámetros se han relacionado con el aumento de riesgo cardiovascular (CV) en pacientes hipertensos, especialmente en caso de HTAR.[10,11] El riesgo de episodios CV se correlaciona mucho mejor con la MAPA de 24 h que con la PA medida en la consulta. En 86 pacientes con PA diastólica no controlada (PAD > 100 mmHg) mientras recibían un régimen antihipertensivo con tres fármacos, incluido un diurético, se detectó el riesgo CV más alto –definido por la presencia de lesión de órganos diana, como, por ejemplo hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y retinopatía o elevación de la creatinina sérica y episodios CV mortales y no mortales durante el período de seguimiento (que duró un promedio de 49 meses)– en los casos del tercil más alto de PAD ambulatoria (>97 mmHg) en el momento inicial, incluso cuando se excluyó del análisis a los pacientes con episodios CV previos.[12] Este resultado se alcanzó a pesar de valores iniciales de PA en la consulta parecidos entre los terciles de PAD ambulatoria, lo que demostró que la MAPA identificó mejor los pacientes con HTAR con riesgo más alto.

El elevado coste de la MAPA de 24 h hace que su uso no sea práctico para controlar la respuesta al tratamiento en la práctica clínica, al menos en el sistema sanitario estadounidense. En la práctica actual, sustituye a las mediciones de la PA en la consulta y el domicilio para orientar el tratamiento médico en pacientes con HTAR. La MAPA es útil para evaluar a los pacientes con HTAR y tomar decisiones terapéuticas si las PA medidas en el domicilio y la consulta no son suficientes para la toma de decisiones clínicas. Así sucede cuando se sospecha una hipertensión de bata blanca o una hipertensión enmascarada (es decir, cuando las PA medidas en la consulta son normales y las medidas fuera de ella son elevadas), aunque es difícil evaluar los valores utilizando las mediciones de la PA en el domicilio o el lugar de trabajo, por ejemplo cuando las automediciones o los registros de PA en el domicilio se encuentran en el valor límite (125/75 mmHg a 135/85 mmHg). La MAPA también puede ser útil para evaluar los efectos de regímenes antihipertensivos complejos, especialmente para descartar la hipotensión nocturna que se produce como consecuencia de la polifarmacoterapia. Es más, la MAPA de 24 h será más importante para el diagnóstico de la hipertensión arterial en el futuro: el borrador más reciente de las directrices del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido defiende la utilización de la MAPA de 24 h para confirmar el diagnóstico de hipertensión arterial, con la opción de utilizar el control domiciliario si no se tolera bien la MAPA de 24 h, y no basarse únicamente en la PA medida en la consulta para establecer el diagnóstico.[13] Si esta directriz se complementa con establecimiento de una legislación adecuada o con las pertinentes modificaciones de las políticas de pago de las compañías de seguro, la recomendación podría abrir el camino a una mayor utilización de la MAPA de 24 h para confirmar el diagnóstico de la hipertensión arterial.

Riesgo cardiovascular

En un estudio inicial se demostró que los pacientes con HTAR estaban expuestos a un mayor riesgo de sufrir un episodio CV, como un infarto de miocardio (IM), un accidente cerebrovascular (ACV), un ataque isquémico transitorio (AIT) o insuficiencia cardíaca progresiva, en comparación con pacientes cuya PA estuvo controlada durante una media de seguimiento de 49 meses.[12] Estos resultados se vieron reflejados en los de otro estudio en el que se demostró que los pacientes con HTAR confirmada mediante MAPA de 24 h presentaban un riesgo más alto de sufrir un ACV, insuficiencia cardíaca o IM que los pacientes sin HTAR.[14] Además, la incidencia de lesión de órganos diana (como hipertrofia ventricular izquierda, retinopatía, nefropatía y enfermedad de la íntima carotídea) fue mayor en los pacientes con HTAR[15-17] que, por otra parte, registran mayores velocidades de la onda de pulso (VOP) que los que tienen la PA controlada, lo que significa que esos casos tienen una rigidez arterial mayor, otro marcador de aumento de riesgo CV.[18] Por último, los pacientes con HTAR presentan una mayor incidencia de enfermedades asociadas, como diabetes, obesidad y AOS, todas ellas asociadas también al aumento de riesgo CV.[19-21]

Causas secundarias de hipertensión arterial

La hipertensión secundaria es más frecuente en el subgrupo de pacientes con HTAR que en la población general hipertensa (cuadro 31-2).[1] En particular, el aldosteronismo primario y la AOS son más frecuentes en los pacientes con HTAR que en los que no la padecen. Asimismo, la NC, que puede ser la causa o el resultado de una hipertensión mal controlada de larga duración, y la estenosis de la arteria renal son frecuentes en los pacientes con HTAR, aunque se desconoce su prevalencia exacta.

Las estrategias de detección sistemática de la presencia de causas secundarias de hipertensión arterial en pacientes con HTAR se resumen en la tabla 31-1. La función renal se evalúa habitualmente determinando la creatinina sérica, estimando el cálculo de la filtración glomerular (FGc) y obteniendo una muestra aleatoria de orina para comprobar la proteinuria. La función renal debe evaluarse en cada paciente con HTAR, porque los resultados obtenidos afectan tanto a la elección de los medicamentos como al objetivo de PA (<130/80 mmHg en pacientes con NC y proteinuria). Más aún, dada la elevada prevalencia de aldosteronismo primario y AOS en los pacientes con HTAR, en cada uno de ellos debe medirse la relación aldosterona/renina en plasma en el momento inicial y completarse alguna prueba de puntuación clínica de la AOS, como el cuestionario de Berlín o la escala de somnolencia de Epworth. Se pueden realizar estudios de confirmación cuando se obtenga un resultado positivo en las pruebas de detección sistemática (v. tabla 31-1). Con respecto a las demás causas secundarias, la detección sistemática está orientada por la clínica y se derivará a los pacientes a los especialistas apropiados cuando las pruebas de detección sistemática y/o de confirmación indiquen o confirmen la presencia de la enfermedad (v. tabla 31-1).

Apnea obstructiva del sueño e hipertensión resistente

En el Wisconsin Sleep Cohort Study se demostró una relación lineal directa entre la intensidad de la AOS, la intensidad de la hipertensión arterial y el riesgo de desarrollar hipertensión arterial.[22] En este estudio de base poblacional la probabilidad de desarrollar hipertensión arterial aumentó con la intensidad de la AOS: en los sujetos con AOS moderada o intensa, definida por un índice de apnea-hipopnea (IAH) mayor de 15 episodios por hora, la probabilidad de tener una PA elevada a los 4 años de seguimiento fue 2,89 veces mayor en comparación con los que no tenían episodios de apnea o hipopnea en el momento inicial. En general, cada episodio añadido de apnea o hipopnea por hora de sueño se asoció a un aumento de dos veces de la PA sistólica (PAS).

La AOS se correlaciona intensamente y de forma independiente con la HTAR. En uno de los primeros estudios en pacientes con HTAR confirmada mediante la MAPA de 24 h que se sometieron a una polisomnografía (PSG) nocturna completa con independencia de los síntomas relacionados con el sueño se demostró la prevalencia elevada de la AOS, definida como un IAH mayor de 10 episodios por hora, que afectó hasta al 83% de los participantes.[19] En un estudio más reciente del mismo grupo se confirmó el resultado de una prevalencia mayor

Cuadro 31-2 Causas secundarias de hipertensión arterial

Frecuentes
Enfermedad parenquimatosa renal
Apnea obstructiva del sueño
Estenosis de la arteria renal
Aldosteronismo primario

Poco frecuentes
Feocromocitoma
Síndrome de Cushing
Hiperparatiroidismo
Coartación de la aorta
Tumores intracraneales

TABLA 31-1 Causas secundarias de hipertensión arterial

CAUSA SECUNDARIA	PRUEBAS DE DETECCIÓN SISTEMÁTICA	PRUEBAS DE CONFIRMACIÓN	TRATAMIENTO
Más frecuentes			
Aldosteronismo primario	Cociente aldosterona/renina	Carga oral de sodio Infusión de solución salina isotónica Prueba de supresión con fludrocortisona Prueba de supresión con captopril	Depende de la etiología Quirúrgico (adrenalectomía unilateral) Tratamiento médico (antagonistas mineralocorticoides) Derivación al especialista adecuado
Apnea obstructiva del sueño	Cuestionario de Berlín Escala de somnolencia de Epworth Polisomnografía	Polisomnografía	Equipo de presión positiva continua en vías respiratorias Cirugía (uvulopalatofaringoplastia) Derivación al especialista adecuado
Enfermedad parenquimatosa renal	Pruebas de función renal (creatinina sérica, filtración glomerular calculada) Ecografía renal	Determine la etiología de insuficiencia renal	Depende de la etiología Derivación al especialista adecuado
Estenosis de la arteria renal	Doppler renal Angiografía con RM Angiografía con TC	Angiografía de la arteria renal	Angioplastia ± implantación de endoprótesis Derivación al especialista adecuado
Poco frecuentes			
Síndrome de Cushing	Cortisol en orina Cortisol en saliva al final de la noche Pruebas de supresión con dexametasona	Prueba de supresión de dexametasona en dosis bajas ACTH plasmática Estudios de imagen de la hipófisis o TC suprarrenal	Depende de la etiología (cirugía, adrenalectomía médica, radiación) Derivación al especialista adecuado
Feocromocitoma	Metanefrinas en plasma Metanefrinas en orina	Estudios de imagen nuclear (p. ej., MIBG)	Extracción quirúrgica del tumor Derivación al especialista adecuado
Hiperparatiroidismo	Concentración de calcio sérico Concentración de hormona paratiroidea	Concentración de hormona paratiroidea	Depende de la etiología Derivación al especialista adecuado
Coartación de la aorta	Ecocardiograma 2D	Ecocardiograma transesofágico RM Cateterismo cardíaco	Angioplastia e implantación de la endoprótesis de la coartación Cirugía Derivación al especialista adecuado
Tumor intracraneal	Estudios de imagen cerebral (p. ej., TC o RM)	Depende de los resultados de detección sistemática	Depende de la etiología del tumor Derivación al especialista adecuado

ACTH, hormona adrenocorticotropa; *MIBG,* yodo 131 o yodo 123-metayodobencilguanidina; *RM,* resonancia magnética; *TC,* tomografía computarizada; *2D,* bidimensional.
Tomado de Acelajado MC, Calhoun DA, Oparil S. Reduction of blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:2959-2971.

de AOS en pacientes con HTAR en comparación con los que tenían hipertensión controlada.[23] Utilizando un diseño diferente, según el cual se seleccionaron pacientes con AOS y se evaluó el control de la PA, la AOS más intensa se asoció a una PA no controlada, aunque no necesariamente HTAR, incluso en presencia de un tratamiento razonablemente intensivo (el 82% de los pacientes con PA no controlada tomaban más de dos medicamentos antihipertensivos).[24] Cabe resaltar que la AOS es más frecuente (96 frente a 65%; $P = 0{,}014$), y también más intensa en hombres que en mujeres (media del IAH: 32,2 ± 4,5 episodios/h frente a 14 ± 3,1 episodios/h; $P = 0{,}004$) a pesar de que presenten una edad, un índice de masa corporal y lecturas de PA parecidos.[23]

La estrecha asociación entre la AOS y la HTAR se ha atribuido al aumento de la actividad del sistema nervioso simpático producido por los episodios intermitentes de hipoxia durante el sueño.[25] Sin embargo, en un trabajo reciente se ha indicado que el desplazamiento en dirección rostral del líquido que se produce durante la noche puede contribuir en gran medida a la elevada prevalencia de la AOS en la HTAR.[26] Como se demuestra por las modificaciones del perímetro del cuello y de la pantorrilla antes y después del sueño, el desplazamiento en dirección rostral del líquido en pacientes con AOS fue mayor en pacientes con HTAR en comparación con los pacientes con PA controlada, hecho demostrado por un incremento mayor del perímetro del cuello y la reducción del perímetro de la pantorrilla ($P = 0{,}02$ y 0,001, respectivamente) en los pacientes con HTAR.

La presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) es el tratamiento de elección para los pacientes con sueño de mala calidad en pacientes con AOS, aunque solo induce reducciones poco importantes de la PA en la población general de pacientes hipertensos con AOS. En un metaanálisis de estudios de pacientes con AOS e hipertensión arterial se constató una reducción media de la PA de 2,5/1,8 mmHg con CPAP. El beneficio fue mayor en pacientes con una PA mayor en el momento inicial o en los que tenían una obesidad mayor o una AOS más intensa.[27] En un metaanálisis de estudios con CPAP controlados con placebo en los que se usó la MAPA se confirmó este resultado, con un descenso de la PA media (PAM) ambulatoria de 24 h de solo 1,69 mmHg (intervalo de confianza [IC] al 95%: −2,69 a −0,69), utilizándose la CPAP y obteniendo las mayores reducciones de la PA por la noche (descenso nocturno de la PAS: 2,82 mmHg; IC al 95%: −5,48 a −0,18; $P = 0{,}03$).[28]

Los resultados anteriores hacen pensar en que los pacientes que tienen formas más graves de hipertensión arterial, como la HTAR, pueden obtener un beneficio mayor con la CPAP. En un estudio observacional los pacientes con AOS y HTAR que recibían CPAP lograron una reducción mayor de la PA al año de seguimiento después de comenzar la CPAP en comparación con los que tenían AOS sin HTAR; la media de la diferencia de la PAM fue de −5,8 mmHg en pacientes con HTAR ($P = 0{,}03$) y −0,8 mmHg en pacientes sin HTAR ($P = 0{,}53$).[29] Es interesante que, en este estudio, solo el nivel de PA en el momento inicial y el uso de diuréticos, y no el IAH inicial o las horas de uso de la CPAP, predijeron el descenso de la PA después de iniciar la CPAP. En un estudio prospectivo en el que participaron 33 pacientes con AOS y HTAR, la CPAP redujo significativamente la PAS de 24 h en 5,2 mmHg y la PAS

nocturna en 6,1 mmHg,[30] y el porcentaje de pacientes con patrón de descenso nocturno de la PA aumentó del 9,1 al 36,4% después de comenzar la CPAP. Más aún, en un estudio en el que se comparó la CPAP con el tratamiento antihipertensivo convencional en pacientes con HTAR y AOS, la utilización de CPAP durante más de 5,8 h por noche se asoció a un descenso de la PA ambulatoria de 24 h de 10/7 mmHg y al aumento del porcentaje de pacientes con patrón de descenso nocturno (51,7 frente a 24,1%) en el tercer mes del tratamiento.[31]

Aconsejar a los pacientes con HTAR que obtengan un sueño nocturno adecuado es una medida prudente porque la privación del sueño aumenta la PA y empeora su control en los pacientes hipertensos.[32] Aunque es probable que la AOS sea el factor contribuyente más significativo del acortamiento del tiempo de sueño en pacientes con HTAR debido a los episodios múltiples de apnea e hipopnea, se ha demostrado que, con independencia de la AOS, los pacientes con HTAR tienen una eficiencia menor del sueño en comparación con los pacientes normotensos o hipertensos con PA controlada.[33] En un estudio, se eligió a pacientes con HTAR cuyo IAH concordase con el de los controles que eran normotensos o que tenían la PA controlada. Los sujetos con HTAR tenían un tiempo total de sueño más corto (en 33,8 y 37,2 min, respectivamente; $P = 0,02$ en ambos casos) y un tiempo de sueño con movimientos oculares rápidos (REM) más cortos (en 9,6 min [$P = 0,06$] y 11,6 min [$P = 0,04$], respectivamente). Aunque esos resultados no permiten establecer la causalidad, indican que es la privación del sueño, con independencia de la AOS, la que contribuye a la resistencia al tratamiento antihipertensivo y, también a la inversa, que la HTAR puede provocar sueño de mala calidad. Aún no sabemos si las medidas que favorecen un sueño mejor se traducirán en un control mejor de la PA y en mejores resultados CV en los pacientes con HTAR.

Aldosteronismo primario e hipertensión resistente

El aldosteronismo primario (AP), que es frecuente en la HTAR, se caracteriza por la producción excesiva de aldosterona por las glándulas suprarrenales y por la supresión de la secreción de renina por los riñones. La prevalencia del AP se analiza mediante el cribado con el índice aldosterona-renina y se confirma analizando la fludrocortisona. Es mucho mayor (14 a 21%) en pacientes con HTAR que en la población hipertensa no seleccionada (5 a 10%).[34-36] Por ejemplo, entre 88 pacientes con HTAR que fueron derivados consecutivamente a la consulta de hipertensión arterial de la Universidad de Alabama, en Birmingham, 18 (20%) tenían AP confirmado según la excreción alta de aldosterona en orina de 24 h (>12 μg) junto a la supresión de la actividad de renina plasmática (<1 ng/ml/h) con una dieta rica en sodio (excreción urinaria de sodio > 200 mEq/día). Otros investigadores han demostrado una prevalencia de AP parecida en pacientes con HTAR.[37-39]

La presencia del exceso de aldosterona probablemente contribuye a la resistencia al tratamiento y aumenta el riesgo CV en pacientes con HTAR. El exceso de aldosterona, que actúa a través de mecanismos no genómicos en los receptores de mineralocorticoides, influye en el volumen celular, el estado de oxidación-reducción y la función vascular. El resultado final es disfunción endotelial, rigidez vascular, fibrosis, aumento del esfuerzo oxidativo e inflamación. Clínicamente, se manifiestan por la mayor incidencia de lesión de órganos diana (HVI, proteinuria y hemorragias retinianas) en pacientes hipertensos con AP en comparación con pacientes hipertensos sin signos bioquímicos de AP. La prevalencia más alta de AP y el aumento del riesgo CV en los pacientes con HTAR subrayan la importancia de la detección sistemática de la AP en pacientes con HTAR.

La hipopotasemia, que antes se suponía un requisito previo para el diagnóstico de AP, se considera actualmente una manifestación tardía del trastorno y su ausencia no debe usarse para excluir el diagnóstico. En 20 pacientes con HTAR y signos bioquímicos de AP se encontraron concentraciones séricas de potasio entre 3,7 y 4,7 mmol/l.[40] En otro estudio en el que participaron 216 pacientes con hipertensión arterial, el 71% de los cuales tenía HTAR, el 71% de los casos con AP tenía concentraciones normales de potasio (intervalo: 3,7 a 4,2 mmol/l).[41] Evidentemente, ante la elevada prevalencia de AP en pacientes con HTAR, la ausencia de hipopotasemia no debe disuadir al médico de la detección sistemática del AP.

Tanto el AP como la AOS son frecuentes en los pacientes con HTAR. En una evaluación prospectiva de 114 pacientes con HTAR se describió una mayor prevalencia tanto de AP, confirmada por la excreción de aldosterona en orina de 24 h, como de AOS, detectada utilizando el Berlin Questionnaire.[42] El diagnóstico de AP fue dos veces más probable en los casos que se clasificaron como de riesgo alto de tener AOS que en los pacientes que tenían un riesgo bajo de AOS según el Berlin Questionnaire. En un estudio posterior se demostró que la concentración de aldosterona plasmática se correlacionó con el IAH en pacientes con HTAR, un resultado que no se ve en los casos de hipertensión controlada.[43] Por el contrario, la intensidad de la apnea del sueño se relacionó con el grado de exceso de aldosterona en pacientes con HTAR e hiperaldosteronismo.[44] Estos resultados apoyan la hipótesis de que el exceso de aldosterona, la AOS y la HTAR pueden estar causalmente relacionados y que la AOS y el AP contribuyen a la resistencia al tratamiento de la hipertensión arterial. Por lo tanto, en un paciente con HTAR es importante descartar esas afecciones y administrar el tratamiento apropiado según sea necesario como adyuvante del tratamiento antihipertensivo habitual.

Sustancias que interfieren

La ingesta simultánea de sustancias que aumentan la PA puede complicar el tratamiento de la HTAR. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX)-2 son los agentes agresores más frecuentes.[45] En el cuadro 31-3 se mencionan otras sustancias que interfieren con el control de la PA. El médico debe interrogar sobre la ingesta de esas sustancias cuando visite a sus pacientes, y les asesorará sobre su uso.

Sodio en la dieta

El exceso de sodio en la dieta contribuye significativamente a la resistencia al tratamiento. En un estudio aleatorizado y cruzado en el que participaron 12 pacientes con HTAR que consumían una dieta baja en sodio (50 mmol/día) o una dieta rica en sodio (250 mmol/día), los pacientes que recibieron la dieta baja en sodio durante 1 semana tuvieron una reducción de la presión sistólica y diastólica medias de 22,7/9,1 mmHg ($P = 0,0008$) en comparación con los que tuvieron una ingesta alta de sodio ($P = 0,0065$).[46] Las lecturas ambulatorias de la PA reflejaron la PA medida en la consulta: las medias de 24 h de los pacientes que consumieron la dieta baja en sodio fueron 20,1/9,8 mmHg más bajas que en los que recibieron una ingesta alta de sodio ($P = 0,0002$ en ambos casos). La excreción de sodio en orina de 24 h confirmó que los pacientes estaban ingiriendo las dietas adecuadas, con valores medios de 46,1 y 252,2 mmol/día, respectivamente. La actividad de renina plasmática (ARP) aumentó (+1,85 ng/ml/h; $P = 0,0042$) y el péptido natriurético cerebral (BNP) disminuyó (−23,2 pg/ml; $P = 0,0041$) en los participantes con ingesta baja de sodio, lo que concuerda con la reducción del volumen intravascular. Como todos los pacientes incluidos estaban tomando hidroclorotiacida en dosis estables (25 mg/día), estos resultados aportan datos convincentes de que la persistencia de la retención de líquido contribuye a la resistencia al tratamiento y de que este efecto se puede atribuir, al menos en parte, al aumento de sodio en la dieta.

Los datos mencionados demuestran que debe añadirse la reducción del sodio en la dieta en el tratamiento de los pacientes con HTAR. Como la

Cuadro 31-3 Sustancias que pueden interferir con el control de la presión arterial

- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (no selectivos y selectivos para COX-2)
- Fármacos simpaticomiméticos (píldoras para pérdida de peso, descongestivos, cocaína)
- Anfetaminas y sustancias similares, incluido modafinilo
- Esteroides exógenos (glucocorticoides y mineralocorticoides)
- Ketoconazol
- Antidepresivos (inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos)
- Ansiolíticos, como buspirona
- Alcohol
- Cafeína
- Anticonceptivos orales y estrógenos exógenos, incluido danazol
- Inmunodepresores, especialmente ciclosporina
- Eritropoyetina
- Antieméticos (metoclopramida, alizaprida)
- Regaliz natural, se encuentra habitualmente en productos de tabaco para consumo oral
- Efedra (Ma huang)

COX, ciclooxigenasa; *MAO,* monoaminooxidasa.

mayoría de los pacientes tiende a infraestimar su ingesta diaria de sodio, y como puede ser difícil lograr la reducción significativa del sodio de la dieta, podría estar justificado derivar a los pacientes a un experto en nutrición.

Tratamiento farmacológico

Después de la detección sistemática de las causas de PA que pueden corregirse, como la seudorresistencia, las sustancias que interfieren y las causas secundarias, es necesario evaluar el régimen antihipertensivo. La definición de HTAR presupone que estos pacientes están tomando tres medicamentos como mínimo, prescritos en las dosis óptimas, y reconoce que la edad del paciente, la presencia de enfermedades asociadas como NC o insuficiencia cardíaca congestiva y la presencia de reacciones adversas puede limitar la dosis máxima que se puede administrar. El médico también tiene que determinar si está justificado administrar una combinación y si debe incorporar medicamentos con mecanismos de acción complementarios para aumentar al máximo la eficacia a la vez que se reduce la posibilidad de episodios adversos. En nuestra consulta, la combinación de un bloqueante del sistema renina-angiotensina (SRA), como un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina (ECA) o un antagonista del receptor de angiotensina (ARA) II, con un antagonista del calcio (AC) y un diurético tiacida es la más utilizada en los pacientes que no tienen contraindicaciones a esos fármacos. Como se comenta a continuación, nuestra elección de un cuarto fármaco antihipertensivo es un antagonista del receptor de mineralocorticoide en pacientes con HTAR, aunque no haya signos de exceso de aldosterona. La elección de un quinto, sexto o séptimo fármaco representa a menudo un problema y debe adaptarse al perfil de cada paciente.

Diuréticos

Los pacientes con HTAR con o sin signos de exceso de aldosterona presentan sobrecarga de líquidos a pesar del tratamiento con un bloqueante del SRA y un diurético, como se ha demostrado por las concentraciones aumentadas de BNP y la elevación de los volúmenes telediastólicos ventriculares derechos e izquierdos en pacientes con HTAR, con independencia del estado de aldosterona (fig. 31-1).[47]

En pacientes con HTAR que fueron atendidos en una de dos consultas universitarias de hipertensión arterial, la causa más frecuente de la resistencia aparente al tratamiento (54% de los casos) fue un régimen con fármacos antihipertensivos insuficiente, principalmente como consecuencia de la utilización inadecuada de los diuréticos (dosis inadecuadamente bajas, fármacos inadecuados, o ningún diurético).[7] Se alcanzó un objetivo de PA en el 65% de los pacientes cuando se introdujeron los cambios apropiados (adición de un diurético, aumento de la dosis del diurético o cambio a otra clase de diurético que fuera adecuada según la función renal del paciente). Estos resultados resaltan la importancia del exceso de volumen dirigiendo la resistencia al tratamiento en esos pacientes.

Entre los diuréticos, se prefieren los de tipo tiacida debido a que disponemos de muchos datos procedentes de estudios de resultados controlados y aleatorizados que demuestran que disminuyen el riesgo de muerte y morbilidad CV, y también por su amplia disponibilidad y su bajo coste. Muchos especialistas en hipertensión prefieren usar clortalidona, porque se trata de un fármaco utilizado en estudios de resultados importantes en los que se demostró su efecto favorable. En el Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) el efecto de la clortalidona fue comparable al del amlodipino y el lisinopril reduciendo las tasas de mortalidad CV y fue mejor que el de otros fármacos previniendo algunos resultados secundarios, como la insuficiencia cardíaca.[4] En comparación con la hidroclorotiacida, el diurético tiacida más utilizado en las combinaciones de dosis fijas con fármacos antihipertensivos en EE. UU., la clortalidona es más eficaz reduciendo la PAS, como se demuestra mediante la MAPA de 24 h.[48] Su administración en dosis de 25 mg/día redujo la PAS media de 24 h en 12,4 (±1,8) mmHg, un efecto que fue mayor que el conseguido con hidroclorotiacida en dosis de 50 mg/día (7,4 ± 1,7 mmHg; $P = 0{,}054$; fig. 31-2). Por tanto, puede decirse que la clortalidona es más potente, tiene una duración de acción mayor y consigue reducciones mayores de la PA que la hidroclorotiacida.

Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides

En nuestra consulta de referencia la administración de espironolactona en dosis bajas (12,5 a 25 mg/día) redujo la PA significativamente (en 25/12 mmHg) después de 6 meses de tratamiento en pacientes con

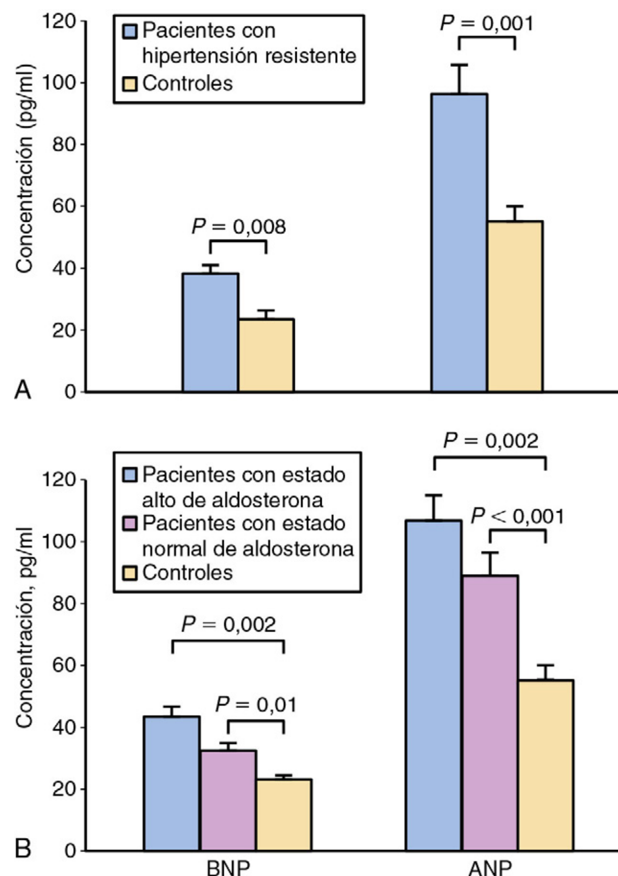


FIGURA 31-1 Concentraciones de péptido natriurético auricular *(ANP)* y péptido natriurético cerebral *(BNP)* en pacientes con hipertensión resistente (HTAR) en comparación con controles y en pacientes con HTAR y estado de aldosterona normal o alto en comparación con los controles. Obsérvese el incremento escalonado tan importante de ANP y BNP desde los controles a los pacientes con HTAR y estado normal de aldosterona a los pacientes con HTAR y estado alto de aldosterona. *(Tomado de Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion.* Arch Intern Med *2008;168:1159-1164.)*

HTAR que recibieron un régimen antihipertensivo con tres fármacos, entre los que se incluyó un bloqueante del SRA (inhibidor de la ECA o ARA) y un diurético en dosis plenas (fig. 31-3).[49] Al final de los 6 meses de seguimiento, el número de medicamentos antihipertensivos prescritos disminuyó significativamente respecto al momento inicial (4 a 3,5; $P < 0{,}05$). Las respuestas de la PA fueron parecidas en pacientes con o sin AP y en pacientes afroamericanos o caucásicos.

De igual modo, la administración de espironolactona en dosis más altas (25 a 100 mg/día) como cuarto o quinto fármaco antihipertensivo a 175 pacientes con HTAR durante una media de 7 meses produjo reducciones de la PA en la consulta y ambulatoria de 24 h en 14/7 mmHg y 16/9 mmHg, respectivamente ($P < 0{,}001$).[50] Se observó que la respuesta de la PA a la espironolactona fue mayor en pacientes con un perímetro de la cintura mayor, VOP aórticas menores (menor rigidez arterial) y concentraciones más bajas de potasio sérico. Ni la aldosterona sérica ni la ARP predijeron la respuesta a la espironolactona. El efecto reductor de la PA en los 31 pacientes en los que se ajustó la dosis de este fármaco a 100 mg/día no fue diferente del observado en los que recibieron 25 o 50 mg/día. Es importante saber que este efecto se apreció con el tratamiento diurético convencional (100% de los pacientes del estudio).

En el Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) se administró a 1.411 pacientes con PA no controlada espironolactona como fármaco antihipertensivo de cuarta línea añadido a una media de 2,9 fármacos antihipertensivos. La media de la PA disminuyó en 21,9/9,5 mmHg ($P < 0{,}001$), con una mediana de la dosis de 25 mg/día y con una duración media del tratamiento de 1,3 años.[51] En otro estudio, la administración de espironolactona en dosis de 25 a 50 mg/día redujo la PA en 21,7/8,5 mmHg cuando se administró además de un régimen

FIGURA 31-2 Efectos de clortalidona *(Clor)* frente a hidroclorotiacida *(HCTZ)* en la presión arterial *(PA)* en pacientes hipertensos. **A.** Variación de la presión sistólica media de 24 h ambulatoria. **B.** Variaciones de la presión diastólica media en la consulta. La reducción de la presión sistólica media de 24 h ambulatoria fue mayor con clortalidona (12,4 ± 1,8 mmHg) en comparación con hidroclorotiacida (7,4 ± 1,7 mmHg; $P = 0{,}054$) debido, principalmente, a su efecto de reducción de la presión sistólica nocturna.

antihipertensivo con tres fármacos que incluía un bloqueante del SRA y un diurético tiacida (bendroflumetiacida en dosis de 2,5 mg/día en el 80,4% de los casos).[52] Los casos que alcanzaron la mayor reducción de la PA después de añadir la espironolactona (descenso de la PA > 30 mmHg en el 40,3% de los pacientes del estudio) tendieron a perder más peso (media: 0,75 kg), aunque la variación respecto al valor inicial no fue significativa.

En los estudios mencionados se demuestra que la administración de espironolactona consigue una reducción sólida de la PA cuando se añade a un régimen que contiene un bloqueante del SRA (inhibidor de la ECA o ARA). En comparación con el bloqueo dual del SRA con un inhibidor de la ECA más un ARA, la adición de espironolactona en dosis de 25 mg/día a un bloqueante del SRA, un inhibidor de la ECA o un ARA solos, produce reducciones mayores de la PA en pacientes con HTAR y función renal normal.[53] La reducción de la PA en 24 h en pacientes que recibieron espironolactona más un inhibidor de la ECA o un ARA durante 12 semanas fue de 20,8/8,8 mmHg en comparación con una reducción de 12,9/7,1 mmHg con el bloqueo dual del SRA ($P < 0{,}0001$). Por lo tanto, se consiguió el control de la PA (<140/90 mmHg) en más pacientes que recibieron espironolactona (56,4%) frente al bloqueo dual del SRA (20,5%).

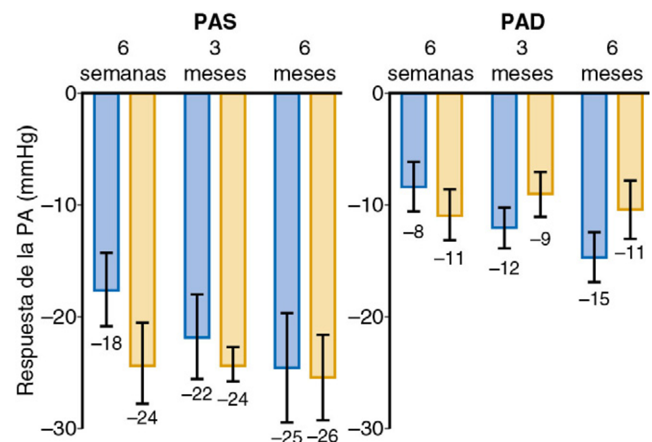


FIGURA 31-3 Efecto de la espironolactona en dosis bajas en la presión arterial *(PA)* en pacientes con hipertensión resistente, con *(barras azules)* o sin *(barras amarillas)* aldosteronismo primario. *PAD,* presión arterial diastólica; *PAS,* presión arterial sistólica. *(Tomado de Nishizaka MK, et al. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension.* Am J Hypertens *2003;16:925-930.)*

La retención de líquido inducida por el exceso de aldosterona se revierte eficazmente mediante espironolactona. El tratamiento con espironolactona (25 mg/día y ajuste forzado de la dosis hasta 50 mg/día después de 4 semanas) en 37 pacientes con HTAR e hiperaldosteronismo redujo significativamente el volumen telediastólico ventricular izquierdo y derecho, el volumen auricular izquierdo y la masa ventricular izquierda en la resonancia magnética (RM) cardíaca en menos de 3 meses. Estos efectos persistieron a los 6 meses del tratamiento, independientemente de la PA sistólica medida en la consulta y el BNP.[54] Por el contrario, la espironolactona redujo la PA sistólica en la consulta y también el índice de masa ventricular izquierda en pacientes con HTAR y estado normal de aldosterona, sin modificar el volumen telediastólico ventricular derecho o izquierdo, el volumen auricular izquierdo o el BNP. Estos resultados hacen pensar que el tratamiento con espironolactona reduce la PA en los pacientes con exceso de aldosterona al producir una reducción importante del volumen intravascular, mientras que disminuye la PA en los que tienen concentraciones normales de aldosterona al favorecer la vasodilatación y disminuir la resistencia periférica.

Además de provocar la retención de sodio y aumentar la PA, el exceso de aldosterona y la activación del receptor de mineralocorticoides en el marco de una dieta rica en sodio induce disfunción endotelial, esfuerzo oxidativo, inflamación y fibrosis, favoreciendo con todo ello la remodelación CV y la lesión renal en pacientes con hipertensión arterial.[55] Como ya hemos comentado, es difícil conseguir y mantener una reducción importante de sodio de la dieta en la mayoría de los pacientes y, en ese caso, los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides pueden ser especialmente importantes atenuando la lesión de órganos diana inducida por el consumo de una dieta rica en sodio y por la presencia del exceso de aldosterona.

La espironolactona posee efectos favorables que van más allá de la reducción de la PA en pacientes con HTAR. La rigidez vascular, medida mediante el aumento del índice y de las VOP, se reduce con la administración de espironolactona (50 mg/día) en pacientes previamente no tratados con hipertensión esencial.[56] Este efecto se observó incluso después de corregir los resultados en función del descenso de la PA observado con la espironolactona.

En un estudio preliminar abierto de 12 pacientes con HTAR y AOS moderada o intensa (IAH ≥ 15 episodios/h) que se mantenían con un diurético tiacida se demostró que la intensidad de la AOS disminuía, evaluada mediante una PSG nocturna completa, después de 8 semanas de tratamiento con espironolactona (25 mg/día inicialmente, después ajuste obligado de la dosis a 50 mg/día después de 4 semanas).[57] El IAH, el índice de hipoxia, el IAH en decúbito supino y el IAH durante el sueño REM disminuyeron significativamente en comparación con el valor inicial, con independencia del estado de aldosterona (fig. 31-4). Más aún, durante el tratamiento no se pudo demostrar una reducción significativa del perímetro del cuello y del BNP. Los resultados apuntan a que una diuresis más eficaz producida por el bloqueo de aldosterona añadido al tratamiento con una tiacida, como demuestran los valores más altos de ARP y creatinina después del tratamiento y la tendencia a unos valores de BNP más bajos, reduce la intensidad de la AOS, posiblemente al disminuir el edema laríngeo, y, por tanto, reduce la resistencia en las vías respiratorias.

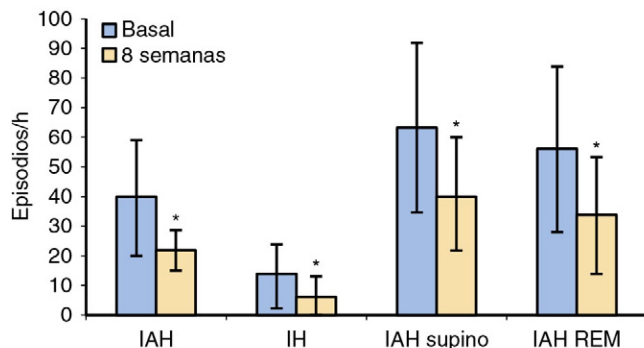


FIGURA 31-4 Variaciones del índice apnea-hipopnea *(IAH)*, índice de hipoxia *(IH)*, IAH en decúbito supino e IAH durante el sueño de movimiento ocular rápido (REM) en pacientes con hipertensión resistente que recibieron espironolactona durante 8 semanas. *(Tomado de Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report.* J Hum Hypertens *2010;24:532-537.)*

La espironolactona es un fármaco seguro y relativamente bien tolerado en pacientes con HTAR. Las reacciones adversas son poco frecuentes y se presentan en el 4 al 7% de los casos, habitualmente con dosis mayores de 50 mg/día y de intensidad leve en general.[49-51] Consisten en ginecomastia o molestias en las mamas, especialmente en los varones, reducción de la libido y aumento del potasio sérico, reacciones todas ellas reversibles al suspender el tratamiento o reducir la dosis de espironolactona. La creatinina sérica puede aumentar, pero pocas veces evoluciona hasta insuficiencia renal.

Otros fármacos antihipertensivos

La doxazosina es un bloqueante del receptor α_1-adrenérgico que provoca vasodilatación y descenso de la resistencia vascular periférica. Si bien no se recomienda su uso como fármaco antihipertensivo de primera línea debido a la ausencia de resultados favorables en estudios controlados y aleatorizados (v. capítulo 29),[58] es útil para reducir la PA cuando se añade a regímenes con varios fármacos antihipertensivos en pacientes con HTAR. En una revisión retrospectiva de pacientes con HTAR que recibieron doxazosina (dosis media: 6,9 mg/día) en un régimen con entre cuatro y ocho fármacos antihipertensivos (habitualmente como quinto fármaco añadido a un diurético, un bloqueante del SRA, un AC y un β-bloqueante) se demostró que se reducía la PA en 33/19 mmHg, con lo que el 76% de los pacientes del estudio alcanzaron el objetivo de PA de menos de 140/90 mmHg.[59] En otro estudio, la administración de este fármaco en una dosis media de 4 mg/día redujo la PA en 16/7 mmHg después de 6 meses cuando se añadió a un régimen con tres fármacos antihipertensivos, y controló eficazmente la PA hasta un objetivo de menos de 140/90 mmHg en el 23% de los casos.[60] En el estudio ASCOT la adición de doxazosina como tercer fármaco antihipertensivo en sujetos con PA no controlada redujo la PA en 11,7/6,9 mmHg y hasta el 29,7% de los participantes tratados con doxazosina alcanzaron su PA objetivo.[61] La doxazosina fue bien tolerada en esos estudios y no se apreció el desarrollo de insuficiencia cardíaca manifiesta.

En los pacientes con HTAR también se ha usado amilorida, que bloquea directamente el canal de sodio en el epitelio (ENaC). La combinación de amilorida e hidroclorotiacida en dosis de 2,5 y 25 mg al día en 38 pacientes con HTAR y actividad baja de renina plasmática (17 de los cuales tenían AP) redujo la PA en 31/15 mmHg.[62] La administración de amilorida se asoció a un incremento clínicamente no significativo del potasio sérico y de la creatinina, pero, por lo demás, fue bien tolerada.

Otras modalidades de tratamiento

DENERVACIÓN SIMPÁTICO- RENAL

La persistencia de la elevación de la PA en pacientes con HTAR que reciben regímenes de fármacos antihipertensivos con las dosis máximas recomendadas ha llevado a los investigadores a buscar otras modalidades de tratamiento que pudieran usarse para reducir la PA. Hace tiempo que se sabe que los nervios simpáticos renales son importantes en la patogenia de la hipertensión arterial.[63] Por ejemplo, los nervios simpáticos eferentes renales estimulan la liberación de renina, favorecen la reabsorción de sodio y reducen el flujo sanguíneo renal, factores todos ellos que contribuyen a la elevación de la PA. Las señales aferentes del riñón modulan las eferencias simpáticas centrales y contribuyen directamente a la hipertensión neurógena. En el pasado se utilizó la simpatectomía quirúrgica no selectiva para reducir la PA, pero las complicaciones propias del procedimiento (anhidrosis, disfunción sexual y urinaria, hipotensión ortostática y taquicardia, por mencionar solo algunas), que prolongaban la recuperación del postoperatorio, y la imprevisibilidad de los resultados llevaron al abandono de esta estrategia, especialmente cuando se dispuso de nuevos fármacos antihipertensivos eficaces y bien tolerados. No obstante, el interés por interrumpir selectivamente el trayecto de los nervios simpáticos renales para reducir la PA ha renacido con la llegada de la ablación con catéter mediante técnicas de radiofrecuencia.[64]

El cateterismo selectivo de la arteria renal y la aplicación de tratamientos de radiofrecuencia de baja potencia a lo largo del trayecto de ambas arterias renales para denervar ambos riñones ha sido eficaz reduciendo la PA en pacientes con HTAR.[65-68] En un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado en el que participaron 106 pacientes con PA no controlada (PAS > 160 mmHg, >150 mmHg en diabéticos) a pesar de la utilización de tres o más medicamentos antihipertensivos, la denervación simpática renal redujo la PA en la consulta en 32/12 ± 23/11 mmHg

a los 6 meses de seguimiento ($P < 0{,}001$ en ambos casos), un efecto que no se observó en el grupo control, que se había mantenido con el tratamiento antihipertensivo previo solo y en los que la PA se redujo solo en 1/0 ± 21/10 mmHg ($P = 0{,}77$ y 0,83, respectivamente).[67] Las complicaciones del procedimiento fueron seudoaneurisma de la arteria femoral, que se redujo mediante compresión manual, dolor de espalda (un paciente), infección de vías urinarias (un paciente) y parestesias (un paciente), y un paciente tuvo una caída de la PA después del procedimiento que hizo necesario reducir las dosis de los medicamentos antihipertensivos. Asimismo, siete pacientes presentaron bradicardia transitoria durante el procedimiento, que requirió atropina pero sin dejar secuelas graves. Durante los 6 meses de seguimiento no se apreciaron indicios del desarrollo de estenosis o dilatación aneurismática de la arteria renal. La denervación simpática renal es un tratamiento prometedor de los pacientes hipertensos que son resistentes al tratamiento médico convencional y de aquellos cuyas opciones farmacológicas están limitadas por los efectos adversos o la intolerancia.

ACTIVACIÓN DE BARORREFLEJOS

Se ha evaluado la estimulación eléctrica de los barorreceptores mediante un dispositivo implantable (Rheos) para el tratamiento de los pacientes con HTAR. El aumento de la descarga de los barorreceptores disminuye la estimulación simpática y aumenta el tono parasimpático, con el descenso consecuente de la resistencia vascular periférica, la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico y la PA.[69] El dispositivo Rheos, un generador de impulsos implantado cuyos electrodos se tunelizan subcutáneamente y se insertan en ambos senos carotídeos, se evaluó en un estudio de fase III aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego en el que participaron 265 pacientes con HTAR que estaban tomando como media 5,2 medicamentos antihipertensivos en el momento inicial.[70] La PA sistólica de los pacientes aleatorizados al grupo de activación de barorreflejos se redujo en hasta 35 mmHg a los 12 meses de seguimiento, y la incidencia de episodios adversos graves relacionados con una crisis hipertensiva se redujo hasta en un 40%. Además, la incidencia de episodios adversos relacionados con el procedimiento fue comparable a la descrita en los estudios con endoarterectomía, pero no cumplieron los criterios preespecificados (82,5%) de tasa de casos sin episodios (en el estudio se alcanzó un 74,8%). Se necesitan más estudios para evaluar la relación riesgo/beneficio de la estimulación de los barorreflejos en pacientes con HTAR.

Importancia del especialista en hipertensión arterial

Es útil derivar a los pacientes con HTAR a un especialista de hipertensión arterial. En una revisión de 20 pacientes con HTAR que fueron derivados a una consulta de hipertensión arterial y controlados por un equipo formado por un especialista titulado en hipertensión arterial, una enfermera practicante, un experto en nutrición y un farmacéutico se observó el descenso de la PA de 15,7/6,6 mmHg ($P = 0{,}0041$ y 0,03, respectivamente) desde el momento de la primera visita (media del seguimiento: 134 días).[71] Se alcanzó la PA objetivo de menos de 140/90 mmHg en el 40% de los pacientes sin incremento significativo del número de medicamentos antihipertensivos, pero con modificaciones del régimen de la mayoría de los casos con una utilización mayor de diuréticos y espironolactona y menor uso de fármacos de acción central (del 30 al 5%).

El 52% de los pacientes con HTAR que fueron derivados a una consulta universitaria de hipertensión para su evaluación alcanzaron la PA objetivo durante el seguimiento (<140/90 mmHg en los pacientes sin complicaciones y <130/85 mmHg en los que tenían diabetes o NC).[7] En conjunto, la media de la PA disminuyó de 169/94 mmHg a 142/82 mmHg al final del estudio. El régimen farmacológico insuficiente fue la causa de la resistencia al tratamiento en la mayoría de los casos y la PA mejoró después de añadir diuréticos o aumentar las dosis, o cuando se cambió el diurético prescrito por otra clase de diuréticos correcta basada en la función renal.

Se recomienda que los pacientes con HTAR cuya PA se mantenga por encima del objetivo 6 meses después de proceder a las modificaciones pertinentes del tratamiento sean derivados a un especialista de hipertensión para una evaluación y tratamiento más minuciosos.[1] Más aún, las derivaciones al especialista adecuado deben hacerse siempre que se encuentre o se sospeche una causa secundaria de una PA elevada persistentemente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;51:1403-1419.
2. Leotta G, Rabbia F, Canade A, et al. Characteristics of the patients referred to a hypertension unit between 1989 and 2003. *J Hum Hypertens* 2008;22:119-121.
3. Egan BM, Zhao Y, Rehman SU, et al. Treatment resistant hypertension in a community-based practice network. *J Clin Hypertens* 2009;OR-12:A6 (abstract).
4. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. *JAMA* 2002;288:2977-2981.
5. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, for the LIFE Study Group. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
6. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension* 2004;40:518-524.
7. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university based cohorts. *Am J Hypertens* 2005;18:619-626.
8. Burnier M, Schneider MP, Chiolero A, Fallab-Stubi CL, Brunner HR. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *J Hypertens* 2001;19:335-341.
9. Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, et al. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring. A joint scientific statement from the American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension* 2008;52:10-29.
10. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, et al. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension* 2007;49:1213-1214.
11. Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med* 2009;169:874-880.
12. Redon J, Campos C, Narciso ML, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998;31:712-718.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. The clinical management of hypertension in adults. Clinical guideline (draft for consultation). National Clinical Guidelines Centre. Accessed July 27 2011 at www.nice.org.uk/nicemedia/live/12167/53225/53225.pdf.
14. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:1422-1428.
15. Castelpoggi CH, Pereira VS, Fiszman R, et al. A blunted decrease in nocturnal blood pressure is independently associated with increased aortic stiffness in patients with resistant hypertension. *Hypertens Res* 2009;32:591-596.
16. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001:2063-2070.
17. Cuspidi C, Vaccarella A, Negri F, Sala C. Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:319-324.
18. Rosa J, Strauch B, Petrak O, et al. Relationship between clinical, 24-hour, average daytime and nighttime blood pressure and measures of arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Physiol Res* 2008;57:303-306.
19. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-2277.
20. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens* 2004;17:904-910.
21. Martell N, Rodriguez-Cerrillo M, Grobbee DE, et al. High prevalence of secondary hypertension and insulin resistance in patients with refractory hypertension. *Blood Press* 2003;12:149-154.
22. Young T, Peppard P, Palta M, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157(15):1746-1752.
23. Ruttanaumpawan P, Nopmaneejumruslers C, Logan AG, et al. Association between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2009;27:1439-1445.
24. Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant hypertension. *Sleep* 2001;24:721-725.
25. Gilmartin GS, Lynch M, Tamisier R, Weiss JW. Chronic intermittent hypoxia in humans during 28 nights results in blood pressure elevation and increased muscle sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299:H925-H931.
26. Friedman O, Bradley TD, Chan CT, Parkes R, Logan AG. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension* 2010;56:1077-1082.
27. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007;50:417-423.
28. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:757-765.
29. Denaika TA, Kinasewitz GT, Tawk MM. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2009;5:103-107.
30. Martinez-Garcia MA, Gomez-Aldaravi R, Soler-Cataluna JJ, et al. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:951-957.
31. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens* 2010;28:2161-2168.
32. Lusardi P, Zoppi A, Preti P, et al. Effects of insufficient sleep on blood pressure in hypertensive patients: a 24-h study. *Am J Hypertens* 1999;12:63-68.
33. Friedman O, Bradley TD, Ruttanaumpawan P, Logan AG. Independent association of drug-resistant hypertension to reduced sleep duration and efficiency. *Am J Hypertens* 2010;23:174-179.
34. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, PAPY Study Investigators. et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2293-2300.
35. Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003;42:161-165.
36. Strauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimsky J Jr. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens* 2003;17:329-352.

37. Eide K, Torjesen PA, Drolsum A, et al. Low-renin status in therapy resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004;22:2219-2226.
38. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, et al. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis* 2001;37(4):699-705.
39. Umpierrez GE, Cantey P, Smiley D, et al. Primary aldosteronism in diabetic subjects with resistant hypertension. *Diabetes Care* 2007;30:1699-1703.
40. Benchetrit S, Bernheim J, Podjarny E. Normokalemic hyperaldosteronism in patients with resistant hypertension. *Isr Med Assoc J* 2002;4:17-20.
41. Rayner BL, Opie LH, Davidson JS. The aldosterone/renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *S Afr Med J* 2000;90:394-400.
42. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* 2004;125:112-117.
43. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RA, et al. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007;131:453-459.
44. Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med* 2010;6:363-368.
45. Ishiguro C, Fukita T, Omori T, et al. Assessing the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on anti-hypertensive drug therapy using postmarketing surveillance database. *J Epidemiol* 2008;18(3):119-124.
46. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009;54:475-481.
47. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 2008;168:1159-1164.
48. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006;47:352-358.
49. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:925-930.
50. De Souza F, Muxfeldt E, Fiszman R, Salles G. Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. *Hypertension* 2010;55:147-152.
51. Chapman N, Dobson J, Wilson S, on behalf of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial investigators. et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007;49:839-845.
52. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens* 2007;25:891-894.
53. Alvarez-Alvarez B, Abad-Cardiel M, Fernandez-Cruz A, Martell-Claros N. Management of resistant arterial hypertension: role of spironolactone versus double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Hypertens* 2010;11:2329-2335.
54. Gaddam K, Corros C, Pimenta E, et al. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study. *Hypertension* 2010;55:1137-1142.
55. Marney AM, Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Clin Sci* 2007;113:267-278.
56. Mahmud A, Feely J. Aldosterone-to-renin ratio, arterial stiffness and response to aldosterone antagonism in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:50-55.
57. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens* 2010;24(8):532-537.
58. ALLHAT Collaborative Research Group: Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283:1967-1975.
59. Ceral J, Solar M. Doxazosin: safety and efficacy in the treatment of resistant arterial hypertension. *Blood Press* 2009;18:74-77.
60. Rodilla E, Costa JA, Perez-Lahiguera F, et al. Spironolactone and doxazosin treatment in patients with resistant hypertension. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:158-166.
61. Chapman N, Chang CL, Dahlof B, on behalf of the ASCOT investigators. et al. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation* 2008;118:42-48.
62. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-reinin status in therapy-resistant hypertension: a cue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004;22:2217-2226.
63. Sobotka PA, Mahfoud F, Schlaich MP, et al. Sympatho-renal axis in chronic disease. *Clin Res Cardiol* 2011;100(12):1049-1057, Epub 2011 Jun 19.
64. Schlaich MP, Krum H, Esler MD. New therapeutic approaches to resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2010;12:296-302.
65. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275-1281.
66. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:932-934.
67. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, for the Symplicity HTN-2 Investigators. et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903-1909.
68. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57:911-917.
69. Filippone JD, Bisognano JD. Baroreflex stimulation in the treatment of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:403-407.
70. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double blind, randomized, placebo-controlled Rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:765-773.
71. Nasir JM, Durning SJ, Durrance KA, Denton GD. Effect of a multidisciplinary clinic for the treatment of refractory hypertension. *South Med J* 2006;99:780.

CAPÍTULO 32 Crisis hipertensivas

Brigitte M. Baumann y Raymond R. Townsend

Perspectiva general

La prevalencia de la hipertensión arterial en adultos norteamericanos de 18 años de edad y mayores aumentó del 24 al 29% desde comienzos de los años noventa hasta 2008.[1] En todo el mundo hay aproximadamente 1.000 millones de personas afectadas actualmente, y está previsto que en 2025 sean 1.600 millones más.[2] De ellos, una minoría presentará un aumento brusco y muy importante de la presión arterial (PA), que provocará una crisis hipertensiva.[3] Algunos solicitarán asistencia médica solo con una elevación muy importante de la PA, y otros tendrán, además, daños de órganos diana. Los pertenecientes a este segundo grupo se consideran crisis hipertensivas de primera urgencia (o urgencias hipertensivas graves) y es esencial lograr un control rápido de la PA para prevenir una mayor morbilidad y mortalidad. En este capítulo se comentan las definiciones, epidemiología, fisiopatología, evaluación y tratamiento de las urgencias hipertensivas graves.

Definiciones

Urgencia hipertensiva leve

La *urgencia hipertensiva leve* se produce cuando el paciente solicita asistencia con hipertensión grave (presión sistólica [PAS] ≥ 180 mmHg o presión diastólica [PAD] ≥ 120 mmHg), pero que no se asocia al daño agudo de órganos diana en el sistema nervioso central (SNC), sistema cardiovascular o riñones.[4] La PA debe reducirse a lo largo de horas o días y puede hacerse en un entorno ambulatorio vigilado estrictamente.

Urgencia hipertensiva grave

Tanto las urgencias hipertensivas leves como las graves se asocian a PA muy elevadas, pero la *urgencia hipertensiva grave* difiere de la *urgencia hipertensiva leve* en dos aspectos importantes. En primer lugar, la característica distintiva de la urgencia hipertensiva grave es la presencia de daño agudo de órganos diana y, aunque menos importante, un grado importante de elevación de la PA. El daño de órganos diana es a menudo consecuencia del aumento agudo de la PA. En segundo lugar, y a diferencia de los pacientes que se presentan con urgencias hipertensivas leves, los que acuden con urgencias hipertensivas graves requieren un tratamiento inmediato para reducir la PA en minutos u horas para prevenir la progresión de la morbilidad y la mortalidad.[4]

Crisis hipertensivas

El término *crisis hipertensiva* comprende tanto las urgencias hipertensivas leves como las graves y es un indicativo mejor del grado importante de elevación de la PA. Las causas y las presentaciones más frecuentes de las crisis hipertensivas se presentan en el cuadro 32-1.

Hipertensión maligna y acelerada arterial

Hipertensión maligna e *hipertensión acelerada* son términos más antiguos que se utilizan con menor frecuencia, y han sido reemplazados en las directrices nacionales por los términos comentados anteriormente.[4]

Epidemiología y etiología

Aproximadamente el 3 al 5% de los pacientes que acuden al servicio de urgencias debido a síntomas de hipertensión extrema tendrán una crisis hipertensiva. De ellos, hasta un tercio tendrá una urgencia hipertensiva grave.[5,6] Los varones tienen más probabilidades que las mujeres de solicitar asistencia médica por una urgencia hipertensiva grave, si bien el riesgo también aumenta en las mujeres posmenopáusicas.[6] Los factores raciales y étnicos reflejan la prevalencia de hipertensión mal controlada, los sujetos de raza negra no hispanos tienen el riesgo más alto de urgencia hipertensiva grave, seguidos por los sujetos de raza blanca no hispanos y, por último, los hispanos.[7] Otros factores de riesgo de desarrollo de crisis hipertensivas son una edad mayor, grados crecientes de obesidad, antecedentes de insuficiencia cardíaca, cardiopatía hipertensiva o coronaria, necesidad de varios medicamentos antihipertensivos y antecedentes de incumplimiento con los medicamentos.[8,9] El desarrollo de las crisis hipertensivas también se ha relacionado con varios factores sociales y socioeconómicos, incluidos el consumo de cigarrillos, la ausencia de contacto con el médico de atención primaria y la ausencia de seguro médico.[9,10]

La urgencia hipertensiva grave afecta con mayor frecuencia a adultos, pero puede presentarse a cualquier edad. Afecta a recién nacidos con hipoplasia congénita de la arteria renal, niños con glomerulonefritis aguda, adolescentes embarazadas con eclampsia, pacientes de edad media o mayores con incumplimiento terapéutico o ancianos con estenosis ateroesclerótica de la arteria renal. Estas personas no están acostumbradas normalmente a tener elevaciones importantes de la PA y solicitan asistencia médica con signos y síntomas de urgencia hipertensiva grave con valores de PA mucho menores que los pacientes con hipertensión de larga duración y mal controlada en los que la elevación importante de la PA puede tolerarse con menos riesgo de daño de órganos diana.

Fisiopatología

El desarrollo de la urgencia hipertensiva grave se centra en las alteraciones de la regulación del flujo sanguíneo dependiente de la presión en lechos vasculares críticos (en las circulaciones cerebral, cardíaca y renal) que pueden deteriorarse hasta una vasculitis franca con isquemia. Aunque los vasos sanguíneos autorregulan el flujo sanguíneo en un intervalo bastante amplio de valores de PA media (PAM; fig. 32-1), la vasoconstricción ya no puede compensarse adecuadamente cuando se excede el intervalo de capacidad de autorregulación y se produce la perfusión excesiva del tejido, provocando el daño de órganos diana. Los vasos adoptan un aspecto en «ristra de salchichas» que es consecuencia de la aparición de zonas de vasoconstricción intensa que alternan con otras de agotamiento de los vasos y dilatación.

La otra cara de este proceso fisiopatológico tiene la misma importancia. La hipertensión arterial crónica provoca cambios funcionales y estructurales en las paredes arteriales que desplazan la curva de autorregulación vascular hacia la derecha (v. fig. 32-1). Este efecto permite a los pacientes con hipertensión arterial mantener la perfusión de sus

Cuadro 32-1 Presentaciones y causas de las crisis hipertensivas

Generales
Incremento brusco de la presión arterial en pacientes con hipertensión arterial crónica
Ingesta de drogas, en especial simpaticomiméticos como cocaína, anfetaminas, hidrocloruro de fenciclidina (PCP), dietilamida del ácido lisérgico (LSD), píldoras adelgazantes y antidepresivos tricíclicos
Retirada de fármacos antihipertensivos, habitualmente de acción central como clonidina y β-antagonistas
Ingesta de alimentos ricos en tiramina u otros simpaticomiméticos combinados con inhibidores de la monoaminooxidasa
Feocromocitoma
Vasculitis
Hiperactividad autónoma en presencia de síndromes de Guillain-Barré o medulares espinales

Cardíacas
Infarto de miocardio y angina inestable
Edema agudo de pulmón
Disección aórtica aguda

Renales
Hipertensión arterial vasculorrenal
Enfermedad renal parenquimatosa crónica con aumento de la creatinina
Crisis renales de la esclerodermia y otras colagenosis vasculares
Glomerulonefritis aguda
Tumor secretor de reninas

Neurológicas
Accidente cerebrovascular, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidea
Traumatismo craneal
Encefalopatía

Obstétricas y ginecológicas
Eclampsia

Posquirúrgicas
Postinjerto de derivación arterial coronaria
Después de la reparación arterial carotídea

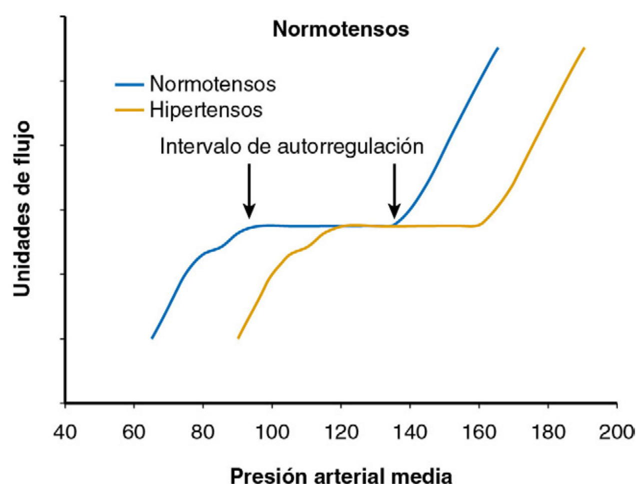


FIGURA 32-1 Se muestran dos curvas, correspondientes a sujetos normotensos *(línea azul)* e hipertensos *(línea amarilla)*. Ambos grupos mantienen un flujo constante en el intervalo de presión arterial etiquetado como «autorregulación», que se representa para el grupo de sujetos normotensos. La curva de autorregulación se desplaza hacia la derecha en los pacientes con hipertensión crónica. Aunque este fenómeno les protege de un flujo excesivo hasta que se alcancen presiones mayores (en comparación con el paciente normotenso), la reducción de la presión arterial media en los pacientes hipertensos hasta valores cercanos al extremo inferior de la curva de autorregulación en los pacientes normotensos supone un riesgo de isquemia tisular debido a la adaptación a la elevación crónica de la presión.

órganos con valores de PAM más altos. El descenso intencionado de la PAM con medicación durante una urgencia hipertensiva grave hasta el intervalo apropiado para una persona normotensa compromete la reducción de la presión por debajo de la capacidad de autorregulación de una circulación que ya está adaptada a la hipertensión arterial, lo que reduce a su vez la perfusión tisular y precipita la isquemia e incluso el infarto. Este proceso se manifiesta fisiopatológicamente como una *necrosis fibrinoide* de las capas vasculares media e íntima, que conduce a trombosis y depósito de fibrina en la pared del vaso con manifestaciones como hemorragia de retina o exudados algodonosos y edema de papila, insuficiencia cardíaca y compromiso de la función renal.

Además de la propia elevación física de la PA, hay muchos otros factores que contribuyen a la urgencia hipertensiva grave.[11] Entre los producidos localmente nos encontramos prostaglandinas, radicales libres, factores mitógenos y quimioatrayentes, factores de proliferación y citocinas. El daño endotelial, la proliferación del músculo liso y la agregación plaquetaria contribuyen al daño tisular que se observa en estos pacientes. Entre los factores sistémicos, destacan el incremento de las concentraciones de renina y angiotensina II, catecolaminas, endotelina y vasopresina. En esta situación se produce natriuresis por presión, que provoca hipovolemia, que potencia a su vez la mayor liberación de sustancias vasoconstrictoras como renina y catecolaminas. Estos factores aumentan la PA, agravan el daño endotelial y, finalmente, provocan isquemia y daño de los tejidos. En un estudio se demostró la posible asociación de un polimorfismo de la enzima conversora de angiotensina (ECA) y el genotipo DD con las urgencias hipertensivas graves en varones, lo que indicaría un aspecto genético de las mismas.[12] A pesar de esta serie tan espectacular de factores patógenos, el tratamiento sigue siendo principalmente empírico en la mayoría de las situaciones, con un número limitado de fármacos antihipertensivos fiables y potentes. Las personas que sobreviven a una urgencia hipertensiva grave siguen mostrando una función endotelial peor y vasos más rígidos en comparación con los controles sanos y con personas con hipertensión arterial que nunca han tenido una urgencia hipertensiva grave.[13]

Evaluación del paciente

La evaluación inicial de los pacientes con elevación muy importante de la PA debe ir dirigida a identificar con rapidez a las personas que acuden con una urgencia hipertensiva grave. A diferencia de los pacientes que presentan una elevación importante aislada de la PA, que disponen de horas o días para alcanzar un control adecuado de la PA, los pacientes que acuden inicialmente con daño agudo de órganos diana necesitan tratamiento urgente en minutos para prevenir una mayor morbilidad. Para ello, la anamnesis y la exploración física dirigidas orientarán los estudios complementarios en un primer momento, lo que facilitará la selección de los fármacos antihipertensivos apropiados.

ANAMNESIS, EXPLORACIÓN FÍSICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se interrogará a los pacientes sobre sus antecedentes de hipertensión arterial, su intensidad y el daño previo de órganos diana. Deberá interrogarse sobre la utilización de fármacos de prescripción, medicamentos de venta sin receta y suplementos de hierbas medicinales, como se resume en el cuadro 32-2. La *efedra sinica,* una hierba medicinal china que también se conoce como *Ma huang,* contiene efedrina y estimula los sistemas nervioso y endocrino para dar lugar al aumento brusco de la PA.[14] Aunque la Food and Drug Administration (FDA) prohibió el uso de *efedra* en EE. UU. en 2006, aún puede obtenerse fuera de ese país y a través de Internet como complemento dietético o estimulante. El suplemento «legal», o «sin efedrina», *Citrus aurantium,* también conocido como *naranja amarga,* se comercializa en EE. UU. y posee efectos hemodinámicos similares a los de la *efedra.*[14,15] La ingestión de grandes cantidades de regaliz, un preparado a base de hierbas medicinales que se utiliza para tratar úlceras pépticas, también puede provocar crisis hipertensivas. El regaliz contiene glucósidos triterpeno como el ácido glicirrícico, que aumenta la retención de sodio al potenciar la actividad mineralocorticoide. Su uso a largo plazo aumenta gradualmente la PA, pero el incremento puede ser brusco cuando se ingieren dosis altas en un período breve de tiempo.[16]

La exploración física debe intentar identificar el daño de órganos diana y otros factores que pueden afectar al tratamiento médico. En primer lugar, deben obtenerse varias mediciones de la PA con un manguito de tamaño apropiado en ambos brazos y en una pierna si se detecta un descenso importante de los pulsos periféricos. Dichas mediciones

TABLA 32-1 Pruebas complementarias para pacientes con elevación muy importante de la presión arterial

PRUEBA COMPLEMENTARIA	RESULTADOS
Hemograma con recuento	Anemia hemolítica microangiopática
Bioquímica	Signos de anomalías electrolíticas, como hipopotasemia por activación de la aldosterona o hiperpotasemia por insuficiencia renal
Electrocardiograma	Isquemia miocárdica, IM e hipertrofia VI Anomalías electrolíticas: ondas T aplanadas o invertidas, ondas U (hipopotasemia) u ondas T picudas (hiperpotasemia)
Análisis de orina con observación microscópica del sedimento	Puede demostrar una proteinuria significativa, presencia de eritrocitos y/o cilindros celulares, que indican enfermedad parenquimatosa renal
Cribado de drogas en orina	Descartar el consumo de drogas simpaticomiméticas
Radiografía de tórax	Puede demostrar edema de pulmón o ensanchamiento del mediastino, planteando la sospecha de una disección aórtica
TC sin contraste de la cabeza en pacientes con signos neurológicos focales o alteraciones sensoriales	Descartar un ACV hemorrágico, una lesión de masa o un episodio de isquemia

ACV, accidente cerebrovascular; *IM*, infarto de miocardio; *TC*, tomografía computarizada; *VI*, ventrículo izquierdo.

Cuadro 32-2 Anamnesis de los pacientes con elevación muy importante de la presión arterial

Antecedentes médicos

¿Hay antecedentes de presión arterial alta? En caso afirmativo, ¿cuál es la presión arterial basal?
¿Hay antecedentes de daños de órganos diana, como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca congestiva o disección aórtica?
¿Hay antecedentes de preeclampsia o eclampsia?
¿La paciente está en el posparto? (La eclampsia puede presentarse hasta 8 semanas después del parto.)

Medicamentos

¿Está cumpliendo el paciente con el régimen de medicamentos?
¿Se han introducido recientemente modificaciones en la medicación, como la retirada de un fármaco o el inicio de otro nuevo?
¿Utiliza el paciente medicamentos de venta sin receta o suplementos de hierbas medicinales, como suplementos dietéticos o preparados para el resfriado (fenilpropanolamina, efedra *[Ma huang]*, seudoefedrina)?
¿Suspendió bruscamente el paciente la toma de un β-bloqueante o de un fármaco de acción central, como clonidina? (El hidrocloruro de guanfacina también puede provocar hipertensión de rebote, pero es poco probable que provoque una urgencia hipertensiva grave en comparación con la clonidina.)
¿Está tomando actualmente el paciente un inhibidor de la monoaminooxidasa?
¿El paciente es demasiado indulgente con alimentos que provocan episodios de hipertensión, como el regaliz o los alimentos ricos en tiramina?

Anamnesis social

¿Consume el paciente sustancias ilícitas, como cocaína, anfetaminas, dietilamida del ácido lisérgico (LSD) o hidrocloruro de fenciclidina (PCP)?

se obtendrán con el paciente en decúbito supino y en bipedestación, si la situación médica lo permite, para identificar variaciones ortostáticas y depleción de volumen. Además de las mediciones ortostáticas de la PA, debe evaluarse el estado de líquidos por otros métodos, como la exploración de las mucosas y la turgencia de la piel. Es necesario vigilar estrechamente la diuresis para controlar la administración de líquidos. La anuria, la oliguria o la hematuria pueden reflejar la lesión renal aguda y deben estudiarse inmediatamente. El resto de la exploración física debe centrarse en los sistemas pulmonar, cardiovascular y neurológico, tal como se indica en el cuadro 32-3.

Las pruebas complementarias que determinan el daño agudo de órganos diana se mencionan en la tabla 32-1. En los pacientes que presentan signos neurológicos focales o alteraciones sensoriales, se debe obtener una tomografía computarizada (TC) sin contraste de la cabeza para descartar los accidentes cerebrovasculares (ACV) hemorrágicos, y puede aportar indicios de una lesión de masa o un episodio de isquemia.[17] La resonancia magnética (RM) puede usarse para identificar mejor la anatomía patológica cerebral, pero este estudio de imagen

Cuadro 32-3 Síntomas y signos físicos

Síntomas

Dolor torácico (isquemia/infarto de miocardio, disección aórtica)
Dolor en la espalda (disección aórtica)
Disnea (edema agudo de pulmón secundario a la insuficiencia ventricular izquierda)
Cefalea (hemorragia intracerebral o subaracnoidea, o encefalopatía hipertensiva)
Confusión o antecedentes de confusión descritos por los cuidadores (encefalopatía hipertensiva)
Debilidad focal, disartria (accidente cerebrovascular)
Náuseas, vómitos (si se asocian a cefalea, pueden ser signos precoces de la encefalopatía hipertensiva)
Convulsiones (encefalopatía hipertensiva o eclampsia)
Sudoración profusa y palpitaciones (feocromocitoma)
Visión borrosa (edema de papila)

Exploración física

Discrepancias en la presión arterial entre ambos brazos (si es >20 mmHg, posible disección aórtica)
Descenso de la presión arterial ortostática (para identificar la depleción de volumen)

Exploración del fondo de ojo

Retinopatía de grado III: hemorragias en llama, exudados algodonosos, exudados en punto y mancha
Retinopatía de grado IV: edema de papila con borramiento de los bordes de la papila, hemorragias retinianas, exudados

Exploración pulmonar

Los estertores indican un edema de pulmón

Exploración cardíaca

Auscultación de soplos nuevos
Insuficiencia aórtica como consecuencia de la disección aórtica
Insuficiencia mitral como consecuencia de la rotura isquémica de un músculo papilar
Elevación de la presión venosa yugular
Galope S3

Exploración abdominal

Un soplo abdominal sistólico o diastólico hace pensar en una enfermedad vasculorrenal

Exploración neurológica

Los signos focales que indican defectos del campo visual y trastornos cerebelosos sutiles hacen pensar en un accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico
Confusión o asterixis (encefalopatía hipertensiva, diagnóstico de exclusión)

necesita más tiempo y el personal sanitario no tiene acceso directo al paciente, por lo que es mejor efectuarla cuando se ha estabilizado y ya ha empezado a recibir tratamiento para la PA. Para identificar las causas menos frecuentes de la urgencia hipertensiva grave se necesitan otras

pruebas diagnósticas, por ejemplo, en los pacientes con taquicardia y sudoración intensa (signos de exceso de catecolaminas) se deben medir la metanefrina en plasma u orina y las catecolaminas en función del grado de sospecha clínica de un feocromocitoma.[18,19]

Tratamiento de la urgencia hipertensiva grave

El objetivo del tratamiento es la reducción gradual y controlada de la PAM en un 20 a un 25% en la hora siguiente a su llegada al servicio de urgencias, con reducciones adicionales en las horas o días posteriores.[4] La selección de los fármacos antihipertensivos se basará en las manifestaciones clínicas de la enfermedad y en las características de cada paciente. Los pacientes deben tratarse en el servicio de urgencias, si se presentan *de novo,* o en otra unidad de cuidados intensivos que permita la monitorización estricta y ajustes frecuentes del tratamiento antihipertensivo. En pacientes cuya PA es lábil o difícil de controlar puede ser necesaria su monitorización a través de una vía arterial. El objetivo es conseguir el equilibrio minucioso entre la reducción del daño de órganos diana a través del descenso de la PA y la evitación, simultáneamente, de la hipoperfusión de los lechos cerebral, coronario y renovascular. Las dos excepciones principales a esta regla se refieren a pacientes con sospecha de disección aórtica aguda, en los que, en primer lugar, el riesgo de morbilidad y mortalidad como consecuencia del control inadecuado de la PA y de la frecuencia cardíaca es mayor que el riesgo de desarrollar síndromes de hipoperfusión. En segundo lugar, el control intensivo de la PA en los pacientes atendidos con urgencias hipertensivas graves neurológicas, en especial con ACV isquémicos, sigue siendo motivo de controversia.[20-22]

La dosis de los fármacos utilizados en las crisis hipertensivas y las indicaciones típicas de su uso se resumen en la tabla 32-2. Como los fármacos parenterales disponibles tienen efectos diferentes en los diversos órganos diana que pueden afectarse durante las crisis hipertensivas, se recomienda seguir el abordaje expuesto en las secciones siguientes. Un último principio general del tratamiento se refiere a la valoración minuciosa del estado de líquidos del paciente. La natriuresis que se produce como consecuencia de la hipertensión arterial se presenta con una depleción de volumen más o menos sutil o manifiesta.[23] El inicio de la administración de un vasodilatador puede provocar un descenso brusco de la PA. Por lo tanto, el tratamiento inicial de esos pacientes puede incluir la administración intravenosa (i.v.) de una solución isotónica de cloruro sódico. Cuando se restaura el volumen intravascular se consigue la regulación negativa del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), favoreciendo la interrupción del ciclo hipertensivo.

Presentaciones cardiovasculares

Las urgencias hipertensivas graves que afectan al corazón y a la aorta comprenden síndromes coronarios agudos, insuficiencia ventricular izquierda (VI) y edema agudo de pulmón, y disección aórtica. Los fármacos más utilizados en estos casos son nitroglicerina, nitroprusiato y nicardipino, en ocasiones en combinación. Todos ellos pueden provocar taquicardia refleja, pero sus efectos dilatadores de las arterias coronarias compensan el aumento de la demanda cardíaca de oxígeno. Si bien el nicardipino no ha sido objeto de estudios amplios en la isquemia miocárdica aguda, hay bases plausibles para su uso, en especial en el marco del fenómeno de ausencia de reflujo que acompaña a menudo a la intervención coronaria percutánea (ICP) efectuada por un infarto agudo de miocardio con elevación de ST.[24] No existe una PA objetivo en las urgencias hipertensivas graves relacionada con isquemia cardíaca/infarto de miocardio o edema de pulmón, y el único objetivo del tratamiento es mejorar la perfusión del corazón. Normalmente, la reducción del 10 al 15% de la PA consigue una mejoría muy importante de la perfusión y de los síntomas.

SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Los síndromes coronarios agudos implicados en las urgencias hipertensivas graves consisten en angina inestable e isquemia miocárdica aguda, e infarto de miocardio (IM). La reducción de la PA sistémica elevada disminuye el trabajo del miocardio, la tensión parietal y la demanda de oxígeno. Aunque no disponemos de datos concluyentes que demuestren que el tratamiento en el momento agudo es beneficioso, se ha propuesto que la reducción de la PA sistémica puede limitar la necrosis miocárdica en la fase temprana del infarto.[25] Los síndromes coronarios se tratan normalmente con nitroglicerina i.v., que disminuye la precarga del VI y aumenta la perfusión de las arterias coronarias.[25] Como se trata de un dilatador arteriolar débil en dosis más bajas, su capacidad de reducir la PA es menor que la de otros vasodilatadores como nitroprusiato. El nitroprusiato no debe administrarse solo, dada la posibilidad de provocar taquicardia simpática refleja que, a su vez, incrementa la demanda miocárdica de oxígeno. Por el contrario, el nitroprusiato debe administrarse con un β-bloqueante que controle la frecuencia cardíaca y pueda reducir un poco más la PA.

INSUFICIENCIA VENTRICULAR IZQUIERDA Y EDEMA AGUDO DE PULMÓN

La hipertensión grave puede precipitar una insuficiencia aguda del VI como consecuencia del aumento de la carga de trabajo del corazón. El objetivo del tratamiento es reducir esta carga, de manera que el miocardio pueda mantener un gasto cardíaco suficiente para cubrir las demandas de la circulación periférica. Para ello, se puede reducir la precarga y la poscarga y favorecer la diuresis.[26] La nitroglicerina es un fármaco de primera línea con un efecto importante de reducción de la precarga. El nitroprusiato sódico, un vasodilatador equilibrado, disminuye tanto la precarga como la poscarga y puede usarse solo o con nitroglicerina.[26] El inhibidor de la ECA enalaprilato es eficaz y bien tolerado en el edema agudo de pulmón,[27] si bien se prefiere usar nitroglicerina sublingual respecto al enalaprilato en el entorno prehospitalario.[28] En la mayoría de los casos se administra además un diurético del asa.

Los fármacos más modernos son clevidipino, un antagonista del calcio (AC) dihidropiridina de tercera generación que ha reducido la PA sin episodios inesperados de hipotensión ni episodios adversos en un pequeño grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca en el momento agudo.[29] Los fármacos en investigación como relaxina, un péptido humano natural que afecta a varias vías de control vascular, y rolofilina, un antagonista del receptor α_1 de adenosina, no han sido mejores que el placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda.[30,31] Deben evitarse fármacos que aumentan la carga de trabajo cardíaco a través de la taquicardia refleja (hidralacina) o que disminuyen la contractilidad miocárdica (β-bloqueantes solos).[26] De igual modo, en esta situación se evitará usar inótropos positivos. Precisamente, dos factores que se han asociado al aumento de la tasa de mortalidad son la utilización de inótropos y el retraso mayor de 6 h desde el momento de la presentación hasta el inicio del tratamiento vasoactivo.[32,33]

DISECCIÓN AÓRTICA

De todas las urgencias hipertensivas graves, la disección aórtica aguda es la que comporta la mayor tasa de mortalidad si se retrasa el tratamiento. Los pacientes con disecciones del arco aórtico (tipo A) solicitan atención médica normalmente con un dolor desgarrador en la espalda o el tórax, mientras que los que presentan disecciones de la aorta descendente (tipo B) acuden con dolor de espalda y abdomen. Los signos que hacen pensar en una disección aórtica aguda son la diferencia de presión entre las arterias braquiales de al menos 20 mmHg, ausencias de pulso de nueva aparición y soplo de insuficiencia aórtica de nueva aparición. El riesgo de la disección es mayor en los pacientes con enfermedades del tejido conjuntivo que debilitan la capa media de la pared arterial, como el síndrome de Marfan o el síndrome de Ehlers-Danlos.[34,35] La incidencia de disección aórtica también aumenta en pacientes embarazadas o en los que consumen cocaína o metanfetaminas.[36,37] La probabilidad de sufrir una disección aórtica es dos veces mayor en los hombres que en las mujeres, y más de un tercio de todos los casos pasan desapercibidos en la evaluación inicial.[37]

Con independencia del tipo de disección, es necesario iniciar de inmediato el control de la PA y la frecuencia cardíaca para disminuir las fuerzas de cizallamiento sobre la pared aórtica. La PAS se reducirá con rapidez a entre 100 y 120 mmHg. Normalmente se empieza con un β-bloqueante de acción corta, como esmolol, seguido por la infusión de nitroprusiato sódico. Como ya hemos comentado, el β-bloqueante previene la taquicardia refleja que se produce como consecuencia de los efectos vasodilatadores y reductores de la PA del nitroprusiato sódico. También está contraindicado el empleo de un vasodilatador solo, dado que puede aumentar la velocidad de contracción ventricular y propagar aún más la disección. Otros fármacos que se han utilizado son nicardipino y fenoldopam, alternativas ambas que provocan menos efectos secundarios que el nitroprusiato sódico.[38] El labetalol, un antagonista α- y β-adrenérgico combinado, es una alternativa excelente pero su dosis es más difícil de ajustar debido a su duración de acción más prolongada.

El tratamiento definitivo depende del tipo de disección, por tanto, se necesita un estudio radiológico para delimitar el origen y la extensión de

TABLA 32-2 Fármacos antihipertensivos parenterales utilizados en urgencias hipertensivas graves

FÁRMACO	DOSIS	INICIO	DURACIÓN DEL EFECTO	USO	EFECTOS ADVERSOS/ CONTRAINDICACIONES
Inhibidor de la ECA					
Enalaprilato	1,25 mg	10-15 min	Hasta 6 h	Urgencias renales	Angioedema; respuestas difíciles de predecir; en ocasiones, descenso muy espectacular de la presión arterial Contraindicado en mujeres gestantes
α-bloqueante					
Fentolamina	1-5 mg en 1 min, repetir cada 5-10 min	1 min	<10 min	Emplear si se sospecha un exceso de catecolaminas	Taquicardia, cefalea, angina
β-bloqueantes					
Esmolol	0,2-0,5 mg/kg en 1 min, después 0,05 mg/kg/min durante 4 min, después aumentar la dosis en 0,05 mg/kg a intervalos de 5 min hasta 0,2 mg/kg/min	1-2 min	10 min	Presentaciones en postoperatorio, isquemia coronaria, disección de la aorta torácica	Bloqueo cardíaco, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca
Labetalol	0,5-2 mg/min; como alternativa, 20-80 mg en inyección i.v. rápida cada 5-10 min; dosis total de hasta 300 mg	5 min	Hasta 6 h	Presentaciones en postoperatorio, neurológicas y coronarias; después del bloqueo α en pacientes con crisis adrenérgicas	Insuficiencia cardíaca, hormigueos en cuero cabelludo, sofocos Debe evitarse en pacientes con disminución de la función ventricular izquierda, bloqueo cardíaco mayor de primer grado, asma
Antagonistas del calcio					
Clevidipino	1-2 mg/h; infusión máxima de 21 mg/h	2-4 min	5-15 min	Importancia aún no determinada; se usa en el perioperatorio en la insuficiencia cardíaca y renal; escasa experiencia en población pediátrica	En una de sus presentaciones se incluyen aproximadamente 0,2 g de lípidos por mililitro (2 kcal) Puede ser necesario restringir la ingesta de lípidos en pacientes con problemas significativos del metabolismo lipídico Contraindicado en pacientes con estenosis aórtica grave
Nicardipino	5-15 mg/h; aumentar en 1-2,5 mg/kg cada 15 min	5-10 min	1 h, hasta 4 h	Presentaciones en el postoperatorio	Taquicardia, cefalea, náuseas y vómitos; flebitis en el lugar de la infusión si se usa la misma vena periférica durante >24 h Se evita en pacientes con isquemia coronaria (el aumento de la frecuencia cardíaca puede empeorar la isquemia)
Agonista de la dopamina					
Fenoldopam	0,1-0,3 μg/kg/min	<5 min	30 min	Presentaciones renales (no altera la FG) Se emplea como alternativa a nitroprusiato, en especial en el postoperatorio	Taquicardia, cefalea, sofocos; puede reducir el potasio; menos eficaz después de 48 h Contraindicado en pacientes con glaucoma
Vasodilatadores					
Diazóxido	50-150 mg en inyección i.v. rápida; 15-30 mg/min en infusión continua	2-5 min	3-12 h	Se utiliza en pocas ocasiones	Taquicardia, angina, náuseas, aumento de la glucemia No se usa para presentaciones coronarias o en la disección aórtica, debido al aumento de la frecuencia cardíaca
Hidralacina	10-20 mg en inyección i.v. rápida con 1 mg/min	10-20 min	3-8 h	Eclampsia	El aumento de la frecuencia cardíaca limita su utilidad en las presentaciones cardíacas y puede empeorar la angina El aumento de la presión intracraneal limita su utilidad en las presentaciones neurológicas
Nitroglicerina	5-100 μg/min (ajustar la dosis cada 5 min)	2-5 min	5-10 min	IM agudo, edema de pulmón, consumo de cocaína con isquemia coronaria	Cefalea (intensa), náuseas, vómitos

TABLA 32-2 Fármacos antihipertensivos parenterales utilizados en urgencias hipertensivas graves *(cont.)*

FÁRMACO	DOSIS	INICIO	DURACIÓN DEL EFECTO	USO	EFECTOS ADVERSOS/ CONTRAINDICACIONES*
Vasodilatadores *(cont.)*					
Nitroprusiato	0,3-10 μg/kg/min	<1 min	1-10 min	Encefalopatía, edema de pulmón La mayoría de las urgencias hipertensivas graves se tratan con este fármaco	Cefalea, náuseas, vómitos Los efectos secundarios por cianuro y tiocianato son más probables si la función renal está disminuida, la velocidad de administración es >2 μg/kg/min o el tratamiento es prolongado (>24-48 h) Evitar en embarazadas
Bloqueante ganglionar					
Trimetafano	0,5-5 mg/min	1-5 min	5-10 min	Disección aórtica Poco utilizado, debido a la inestabilidad frecuente del efecto en la PA; sustituido en su mayor parte por nitroprusiato	Retención de orina, íleo, parada respiratoria
Miscelánea					
Sulfato de magnesio	1 g/min en infusión; hasta 4 g; la dosis máxima en los primeros 15 min es de 6 g para convulsiones Inicio de acción más lento por vía intramuscular, pero dura más tiempo; el objetivo de la concentración sérica es de 4-6 mEq/l	<1 min	30 min	Eclampsia	Sudoración, sofocos, parada cardíaca o respiratoria

*Todos los fármacos de esta tabla tienen hipotensión como efecto adverso.
ECA, enzima conversora de angiotensina; *FG,* filtración glomerular; *IM,* infarto de miocardio; *i.v.,* intravenosa; *PA,* presión arterial.

la misma. El mediastino está ensanchado en la radiografía de tórax solo en el 25% de los casos y, salvo que se obtenga en la cama del enfermo mientras se administra el tratamiento, puede retrasar el tiempo hasta el estudio de imagen definitivo.[39] Debido a su mayor disponibilidad, el tiempo rápido para su terminación y su sensibilidad y especificidad elevadas, la angiografía con TC (ATC) se ha convertido en el estudio diagnóstico de primera línea (fig. 32-2). Si no es concluyente, se puede obtener una RM o una ecocardiografía transesofágica (ETE). La disección aórtica ascendente requiere la reparación quirúrgica, mientras que las disecciones que afectan a la aorta descendente reciben en general tratamiento médico. La intervención quirúrgica puede ser necesaria en caso de disecciones distales que tienen fugas o roturas, o que comprometen el flujo sanguíneo hacia un órgano vital. En pacientes con disecciones tipo B complicadas, la implantación precoz de un injerto-endoprótesis ha conseguido la remodelación más favorable de la aorta y ha reducido las complicaciones tardías (v. capítulo 40).[40]

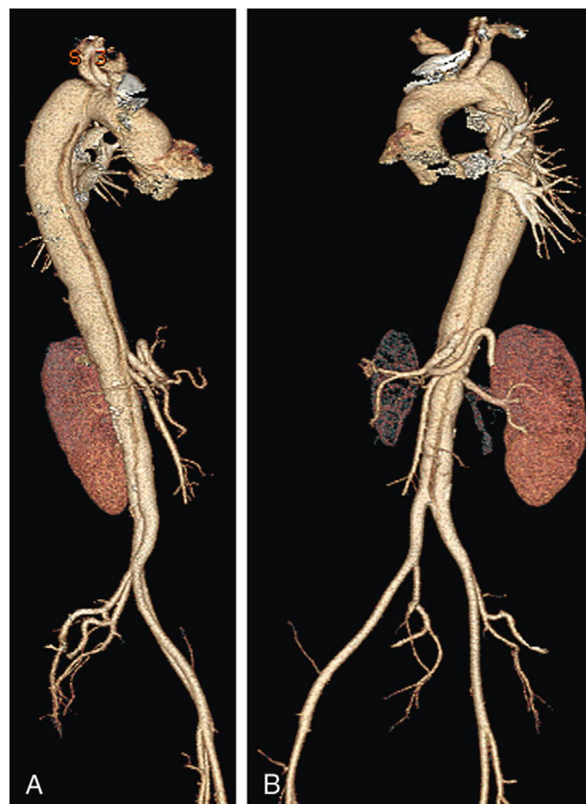


FIGURA 32-2 Reconstrucción tridimensional de una angiografía con tomografía computarizada de tórax y abdomen que muestra una disección aórtica crónica tipo B de Stanford. **A.** Impresión de la luz verdadera y alcance del colgajo de disección hasta la bifurcación aórtica. **B.** El riñón derecho está irrigado desde la luz verdadera de la disección y se ha atrofiado. Obsérvese que el riñón izquierdo es de tamaño normal y está irrigado desde la luz falsa.

Presentaciones neurológicas

Distinguir entre las diversas urgencias neurológicas graves puede ser un problema, pero es necesario hacerlo debido a las diferencias fundamentales en su tratamiento. Los pacientes con síndromes isquémicos y hemorrágicos cerebrovasculares agudos solicitan atención médica con signos neurológicos focales y el diagnóstico se confirma normalmente con TC o RM (fig. 32-3). La hemorragia subaracnoidea (HSA) también puede ser evidente en el estudio radiológico, pero en caso contrario puede ser necesario efectuar una punción lumbar. La encefalopatía hipertensiva es normalmente un diagnóstico de exclusión, si bien, y a diferencia de los pacientes con urgencias neurológicas hipertensivas graves, los casos de encefalopatía hipertensiva mejoran con rapidez con el tratamiento intensivo de la PA.

SÍNDROMES CEREBROVASCULARES ISQUÉMICOS

Aunque se ha demostrado que el control de la PA en pacientes con antecedentes de ACV isquémico es beneficioso al reducir la morbilidad y las tasas de esta a largo plazo, la reducción de la PA en el entorno agudo sigue siendo motivo de controversia. En varios estudios se ha demostrado el deterioro clínico después de comenzar el tratamiento de la PA, mientras que en otros se han demostrado resultados peores en pacientes con valores de PA cada vez más altos.[41-44] En la mayoría de los estudios se ha demostrado que la variabilidad de la PA en caso de accidente cerebrovas-



FIGURA 32-3 Este paciente acudió con una cefalea intensa y una elevación muy importante de la presión arterial (195/115 mmHg). La tomografía computarizada axial sin contraste muestra una hemorragia intracerebral aguda del núcleo caudado derecho con efecto de masa, desplazamiento de la línea media y extensión intraventricular.

cular agudo es un factor de riesgo para una mayor morbilidad y mortalidad.[42,45] Este resultado subraya el delicado equilibrio entre conseguir un control suficiente de la PA y mantener la perfusión cerebral adecuada en los pacientes con síndromes cardiovasculares neurológicos.

En las directrices actuales se recomienda no reducir la PA en pacientes con ACV isquémicos agudos a menos que la hipertensión sea muy alta (sistólica > 220 mmHg o diastólica > 120 mmHg) o que tengan una urgencia hipertensiva grave simultáneamente con riesgo alto de morbilidad y mortalidad, como isquemia miocárdica, disección aórtica, encefalopatía hipertensiva o preeclampsia/eclampsia.[21,22] Si se inicia el tratamiento antihipertensivo, la PA media debe reducirse en no más del 15% y la PAD no debe reducirse a menos de 110 mmHg en las primeras 24 h.[22] Después, los pacientes con hipertensión arterial ya diagnosticada pueden empezar de nuevo a tomar su medicación antihipertensiva habitual,[22] aunque la utilidad de este abordaje es dudosa. En un estudio se demostró que continuar con los fármacos antihipertensivos no redujo la muerte o la dependencia a las 2 semanas, la tasa de episodios cardiovasculares o la muerte a los 6 meses después de un accidente cerebrovascular agudo.[46] En pacientes con estenosis extra- o intracraneal se recomienda reducir la PA más lentamente (a lo largo de 7 a 10 días), dado el aumento del riesgo de hipoperfusión cerebral. En todos los episodios cerebrovasculares isquémicos pueden usarse labetalol i.v., nicardipino y nitroglicerina transdérmica para controlar la PA en pacientes que pueden ser candidatos al tratamiento con activador del plasminógeno de tipo hístico recombinante (para la trombólisis). No debe usarse nitroprusiato sódico, debido al riesgo teórico de aumento de la presión intracraneal (PIC) y a la disfunción plaquetaria.[22]

SÍNDROMES CEREBROVASCULARES HEMORRÁGICOS

El control de la PA en el momento agudo también es motivo de controversia en pacientes con síndromes cerebrovasculares hemorrágicos, por ejemplo, hemorragia intracerebral o HSA. Se ha propuesto que la reducción de la PA puede disminuir la hemorragia y la expansión del hematoma, pero es necesario ponderar este beneficio posible frente al riesgo de una reducción aún mayor del flujo sanguíneo cerebral si la perfusión ya está comprometida en ese órgano por el aumento de la PIC.[47]

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

De acuerdo con las directrices actuales, solo se planteará un control intensivo de la PA en pacientes con una PAS mayor de 200 mmHg o una PAM mayor de 150 mmHg.[47] En los casos con PAS mayor de 180 mmHg o PAM mayor de 130 mmHg y signos o sospecha de PIC elevada se planteará monitorizar la PIC y se comenzará a reducir la PA con medicamentos i.v. de forma intermitente o continua para mantener la presión de perfusión cerebral en el intervalo de 61 a 80 mmHg. Cuando la PAS es mayor de 180 mmHg o la PAM es mayor de 130 mmHg y no hay signos de elevación de la PIC se puede considerar provocar una reducción poco importante de la PA empleando fármacos i.v. (PAM objetivo de 110 mmHg o PA objetivo de 160/90 mmHg).[47] Se ha demostrado que el control de la PA disminuye la expansión del hematoma, no así la mejoría clínicamente significativa de la incidencia a muerte y la dependencia del tratamiento a 90 días.[48] Los fármacos que pueden usarse en pacientes con hemorragia intracraneal (HIC) son labetalol, nicardipino, esmolol, enalapril, hidralacina y nitroglicerina.[47]

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Igual que en la HIC, la reducción de la PA en caso de HSA también es motivo de controversia. Hasta la fecha no se ha explorado en estudios debidamente controlados si el control de la PA en la HSA aguda influye en la repetición de la hemorragia, por lo tanto, no existen directrices de consenso sobre el control de la PA en esa circunstancia. Si la PA está muy elevada puede comenzar la administración en infusión continua de un fármaco i.v. de acción corta que presente una relación dosis/respuesta fiable y un perfil de seguridad favorable (como nicardipino, labetalol o esmolol).[49]

El nimodipino, un AC oral, está aprobado para su uso en pacientes con HSA.[47] Se considera que la reducción de la morbilidad y la mejoría del resultado funcional que se consigue con este fármaco pueden deberse a la protección cerebral más que a un efecto en la vasculatura cerebral, ya que el vasoespasmo observado no se redujo en los pacientes que tomaban esta medicación.[50]

ENCEFALOPATÍA HIPERTENSIVA

Los pacientes con hipertensión crónica no controlada tienen más probabilidades de sufrir una encefalopatía hipertensiva, pero esta afección también puede presentarse en pacientes previamente normotensos en los que la PA aumenta brusca y rápidamente. La insuficiencia renal también representa un riesgo mayor con respecto a la función renal normal. Los pacientes con encefalopatía hipertensiva normalmente solicitan atención médica por una cefalea intensa generalizada seguida por confusión, letargo y somnolencia. Otras características clínicas son intranquilidad, agitación, náuseas, vómitos y alteraciones de la visión. La exploración física es importante por las modificaciones del fondo de ojo, y la mayoría de los pacientes tiene edema de papila. En caso de anomalías neurológicas debe efectuarse una evaluación en el laboratorio y un estudio radiológico para excluir otras causas, como el ACV, una masa intracraneal y la encefalopatía urémica. Además, la RM puede poner de manifiesto el edema de la sustancia blanca.[51] El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible se presenta cuando el edema está localizado en regiones parietooccipitales (fig. 32-4). Cuando se localiza en la zona pontina del cerebro se denomina *encefalopatía hipertensiva del tronco del encéfalo.*

A diferencia de otras urgencias neurológicas hipertensivas graves, el tratamiento de la encefalopatía hipertensiva requiere un control inmediato de la PA, es decir, reducir la PAM aproximadamente en el 20% o la PAD hasta niveles no inferiores a 100 mmHg en las primeras 1 o 2 h, y retirar los factores agravantes como la eritropoyetina.[51] La reducción más intensiva de la PA puede provocar hipoperfusión cerebral y posiblemente incluso un accidente cerebrovascular, en especial en los ancianos o en pacientes con un control deficiente de su hipertensión.[51] Los síntomas y el estado neurológico deben mejorar a medida que la PA se mantenga bajo control. Se prefiere emplear fármacos que interrumpen el sistema renina-angiotensina, como los β-bloqueantes y los inhibidores de la ECA. También pueden usarse nicardipino y fenoldopam como segunda línea. Los vasodilatadores como nitroprusiato sódico e hidralacina estimulan la secreción de renina y su eficacia es menor.[52] Además, el nitroprusiato sódico y la nitroglicerina también pueden aumentar la PIC.[51] Tampoco se recomienda usar clonidina, ya que, al ser un depresor del SNC, dificulta el seguimiento del estado neurológico del paciente. Cuando el paciente acude con convulsiones deben usarse benzodiacepinas o anticonvulsivos como fenitoína o fosfenitoína i.v., además, la administración de estos fármacos puede reducir aún más la PA.[53]

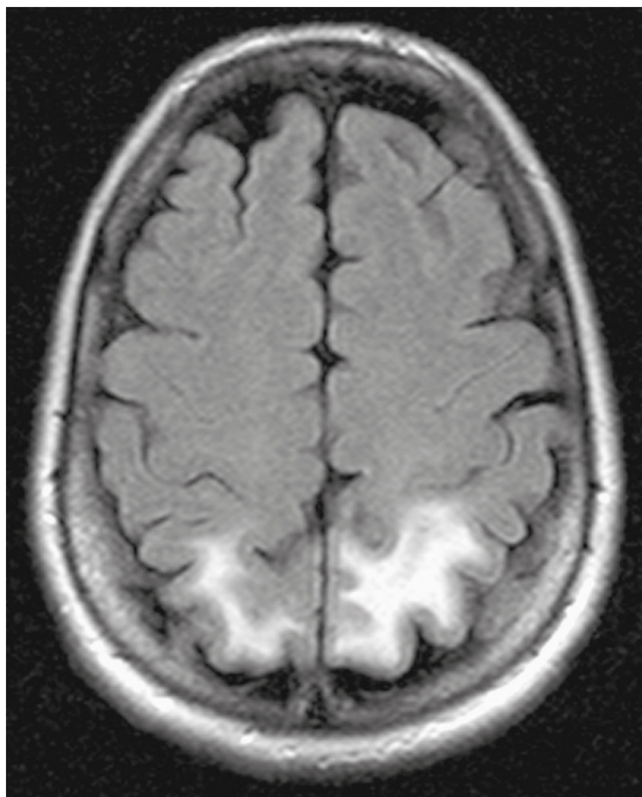


FIGURA 32-4 Plano axial de la resonancia magnética en T2 con inversión-recuperación y atenuación de líquido fluido en el que se observa edema vasógeno bilateral simétrico que afecta a la sustancia blanca subcortical en los lóbulos parietooccipitales posteriores. No hay efecto de masa.

Presentaciones renales

La hematuria o el empeoramiento de la función renal caracterizan la afectación renal en la urgencia hipertensiva grave. La hematuria macroscópica es menos frecuente que la microscópica, pero su presencia debe poner en marcha la evaluación urológica cuando la PA se haya estabilizado. La insuficiencia renal aguda puede ser tanto la causa como la consecuencia de la PA elevada, y la hipertensión grave se acompaña a menudo de insuficiencia renal aguda. Por lo tanto, la evaluación inicial de los pacientes con incrementos extremos de la PA debe incluir un análisis de orina y la medición de la creatinina sérica. Las urgencias hipertensivas graves que se caracterizan por afectación renal pueden presentarse durante la evolución de la hipertensión esencial y también en caso de púrpura trombótica trombocitopénica o esclerodermia.[54,55] La insuficiencia renal se acompaña a menudo de aumento de la lactato deshidrogenasa sérica (por la hemólisis microangiopática) y activación del SRAA.[56]

No es poco frecuente (y, en nuestra experiencia, menos aún en afroamericanos) que el tratamiento satisfactorio de las urgencias hipertensivas graves deteriore aún más la función renal ya disminuida que presentan algunos pacientes. Este empeoramiento de la función renal es a menudo transitorio y puede producirse incluso cuando la PA se reduce correctamente de forma controlada y gradual. Además, el empeoramiento de la función renal puede llegar a hacer necesaria la diálisis. Cuando así suceda, muchos pacientes pueden suspender este procedimiento durante el seguimiento a largo plazo si la PA se mantiene bien controlada, aunque en algunos casos la necesidad de diálisis es permanente.[56,57] El tratamiento de las urgencias hipertensivas graves que incluyen presentaciones renales debe reducir la resistencia vascular sistémica a la vez que se conserva el flujo sanguíneo renal. En este caso, pueden ser eficaces el agonista de la dopamina fenoldopam y los AC nicardipino y clevidipino. El nitroprusiato también es eficaz, pero comporta un riesgo de efectos secundarios debidos al cianuro y al tiocianato. En comparación con el nitroprusiato, el fenoldopam mejora la natriuresis y el aclaramiento de creatinina en pacientes con PA elevada e insuficiencia renal.[58]

Presentaciones catecolaminérgicas

Existen cuatro situaciones clásicas en las que el exceso de catecolaminas puede provocar una urgencia hipertensiva grave: 1) retirada brusca del tratamiento antihipertensivo; 2) feocromocitoma; 3) uso de fármacos simpaticomiméticos, y 4) disfunción autónoma.

RETIRADA BRUSCA DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

El síndrome de retirada más frecuente se asocia a la suspensión brusca de la administración de clonidina oral, pero también puede producirse en pacientes que utilizan clonidina transdérmica. Este fenómeno de rebote parece deberse al retorno rápido de la secreción de catecolaminas después de la desaparición del tratamiento α-agonista. Los pacientes que reciben β-bloqueantes simultáneamente son aún más sensibles a la hipertensión de rebote después de la retirada de la clonidina, ya que el bloqueo β provoca vasoconstricción de mecanismo α sin oposición β. Estos pacientes solicitan atención médica con ansiedad, palpitaciones, sudoración, náuseas, cefalea e hipertensión de rebote intensa. También puede producirse un síndrome de retirada como consecuencia de la suspensión brusca de los β-bloqueantes. La retirada de agonistas β-adrenérgicos de acción corta como el propanolol provoca el aumento de la actividad adrenérgica debido a la estimulación de los receptores β-adrenérgicos. En la mayoría de los casos, la elevación de la PA será solo moderada y la suspensión de los fármacos no provocará una crisis hipertensiva, lo que diferencia el síndrome de retirada de los antagonistas β-adrenérgicos del producido por la retirada de clonidina.[59] No obstante, los pacientes que tienen una enfermedad cardíaca subyacente pueden tener angina o isquemia miocárdica aceleradas o fallecen después de la retirada brusca de un antagonista β-adrenérgico. En ambos casos, la PA se controla mejor si vuelve a administrarse el fármaco retirado. Si no es posible o si el paciente requiere más tratamiento para su PA se iniciará la administración de fentolamina, nitroprusiato sódico o labetalol. Los síndromes coronarios agudos que se presentan como consecuencia de la retirada de β-bloqueantes se tratan reintroduciendo el bloqueo β además del tratamiento de referencia, que incluye ácido acetilsalicílico, nitroglicerina e intervenciones percutáneas o tratamiento trombolítico, según proceda.

FEOCROMOCITOMA

Aunque esta afección es muy poco frecuente, el diagnóstico de feocromocitoma es importante porque al menos el 10% de los tumores son malignos, los pacientes pueden presentarse con una hipertensión que pone su vida en peligro y la enfermedad puede curarse con su extracción quirúrgica.[60] Algunos casos se asocian a síndromes familiares, como la neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 2B, la neurofibromatosis y la enfermedad de von Hippel-Lindau. Por lo tanto, la exploración de la piel en busca de neurofibromas, manchas en vino de oporto y manchas café con leche facilita el diagnóstico. Los pacientes refieren episodios de cefalea, sudoración y palpitaciones en relación con la hipertensión grave. La frecuencia de las crisis es variable, tan poco frecuentes como una vez al mes o menos, o tan frecuentes como varias veces al día; cada crisis tiene una duración de minutos a varias horas.

Para excluir el diagnóstico de feocromocitoma se medirán las metanefrinas fraccionadas y las catecolaminas en una muestra de orina de 24 h. Esta prueba tiene una sensibilidad y una especificidad altas (98%), con pocos resultados falsos positivos. Si la sospecha clínica es muy alta, el médico puede medir directamente las metanefrinas fraccionadas en plasma (v. capítulo 30).[18,19] En los casos dudosos, la medición de catecolaminas plasmáticas se reservará como prueba de segunda línea, debido principalmente a su baja especificidad (85 al 89%), que desciende hasta el 77% en pacientes mayores de 60 años.[61] La elevada tasa de falsos positivos de las determinaciones plasmáticas provoca la obtención de estudios radiológicos y procedimientos quirúrgicos innecesarios para localizar la masa.

Para evitar la interferencia con la interpretación de la determinación de catecolaminas en orina, no deben administrarse antidepresivos tricíclicos. Es adecuado comenzar el tratamiento con fármacos antihipertensivos si es necesario para controlar la PA. Los fármacos de primera línea son fentolamina i.v., que proporciona el bloqueo α-adrenérgico, o nitroprusiato sódico. Está contraindicado usar un β-bloqueante solo, ya que provoca, como ya hemos comentado, vasoconstricción α-adrenérgica sin oposición que termina elevando aún más la PA. Se ha utilizado nicardipino como fármaco de segunda línea. En el intraoperatorio se asocia a tasas de morbilidad y mortalidad bajas (v. capítulo 30).[62]

FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS

Los efectos de la cocaína, las anfetaminas, el hidrocloruro de fenciclidina (PCP) y la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) se deben principalmente a la estimulación α-adrenérgica. En particular, el consumo de cocaína aumenta la demanda miocárdica de oxígeno debido al aumento de la frecuencia cardíaca y de la PA sistémica, y al descenso del aporte de oxígeno al miocardio que se produce como consecuencia de la vasoconstricción y de la aceleración de la ateroesclerosis en las arterias coronarias epicárdicas. Los fármacos más adecuados para facilitar el control de la PA son un vasodilatador directo (fentolamina, nitroprusiato o nitroglicerina) o una benzodiacepina.[63] También puede valorarse utilizar un α- o β-bloqueante como el labetalol, en especial ante los nuevos indicios que demuestran que los β-bloqueantes administrados a pacientes con dolor torácico asociado a cocaína reducen de forma significativa y segura la PA a corto plazo. El mantenimiento del bloqueo β redujo la tasa de mortalidad cardiovascular en un 71%.[64]

Los pacientes que recibían tratamiento con un inhibidor de la monoaminooxidasa (MAO) que consumen alimentos que contienen tiramina (quesos fermentados, carnes ahumadas o añejas, aguacates y bebidas alcohólicas) también pueden presentar un estado hiperadrenérgico. El aumento de la PA se debe al descenso del metabolismo intestinal de la tiramina y al aumento de su absorción. La tiramina elevada compite con la tirosina por el transporte a través de la barrera hematoencefálica. Tras ser transportada a las vesículas sinápticas, desplaza a la noradrenalina en el espacio extracelular provocando una oleada simpática y la elevación de la PA. Los inhibidores selectivos de la MAO-B, como selegilina, y los inhibidores selectivos y reversibles de la MAO-A, como moclobemida, no comportan el riesgo de provocar crisis hipertensivas como hace el consumo de los alimentos ricos en tiramina.[65] Las opciones para el control de la PA, basadas en el mecanismo de acción más que en las evidencias clínicas, consisten en fentolamina o nitroprusiato.

DISFUNCIÓN AUTÓNOMA

La disfunción autónoma que se produce después de la lesión de la médula espinal, de un traumatismo craneal grave o del síndrome de Guillain-Barré se controla mejor con fentolamina o nitroprusiato sódico.

Urgencias hipertensivas graves en pediatría

La hipertensión arterial en niños se define como una PAS o una PAD en el percentil 95 o mayor, medida en tres o más ocasiones. En un niño, las elevaciones importantes de la PA (percentil > 99 + 5 mmHg) acompañadas por daño agudo de órganos diana constituye una urgencia hipertensiva grave, si bien es una situación muy poco frecuente en niños. Representa menos del 1% de todas las visitas al servicio de urgencias.

Los niños que tienen hipertensión arterial previamente como consecuencia de una nefropatía crónica tienen un riesgo más alto de presentar una urgencia hipertensiva grave, en especial si su PA está mal controlada o si no cumplen con su tratamiento antihipertensivo. Los niños que no tienen antecedentes de hipertensión arterial tienen un riesgo mayor si también tienen antecedentes de cateterismo de una vena o arteria umbilicales, han tenido recientemente una infección cutánea o de vías respiratorias altas (glomerulonefritis postestreptocócica) o son víctimas de la violencia de género (traumatismo craneal que provoca crisis hipertensivas). Los adolescentes de mayor riesgo son aquellos que abusan de sustancias simpaticomiméticas y adolescentes gestantes, que tienen un riesgo más alto de preeclampsia y eclampsia. La evaluación y las pruebas complementarias son parecidas a las utilizadas en adultos y se centran especialmente en la insuficiencia renal aguda porque el riñón es el órgano que se afecta con mayor frecuencia en los niños más pequeños. Por desgracia, no hay estudios de gran tamaño publicados que permitan evaluar el tratamiento hipertensivo en niños. Los objetivos del tratamiento son los mismos que en los adultos: una reducción de la PA del 25% en las primeras 8 h y el control de las complicaciones que pueden ser mortales, como las convulsiones y la insuficiencia respiratoria como consecuencia del edema de pulmón. El labetalol, la hidralacina y el nicardipino son los fármacos más utilizados para las urgencias hipertensivas graves en pediatría.[66]

Presentaciones obstétricas: preeclampsia y eclampsia

Las urgencias hipertensivas graves obstétricas se diagnostican habitualmente con valores de PA menores que las que se presentan en mujeres no gestantes. La preeclampsia y la eclampsia no deben considerarse estados patológicos diferentes, sino más bien dos procesos en un continuo. Las pacientes con preeclampsia solicitan atención médica con una PA elevada (PAS ≥ 140 mmHg y PAD ≥ 90 mmHg) y proteinuria (excreción ≥ 0,3 g/día de proteínas), normalmente después de la duodécima semana de gestación. La mayoría de esas mujeres son normotensas antes del embarazo. Cuando la preeclampsia se acompaña de convulsiones de gran mal de nueva aparición, la enfermedad ha evolucionado hasta la eclampsia. El riesgo de desarrollar preeclampsia y eclampsia es mayor en mujeres de raza blanca, nulíparas y de nivel socioeconómico bajo. Es importante mencionar que la eclampsia puede aparecer desde la semana 20 de gestación a 8 semanas de posparto.[67]

El tratamiento definitivo de la preeclampsia grave y de la eclampsia es el alumbramiento del niño y de la placenta.[68] Sin embargo, puede no ser posible debido a inmadurez fetal o a inestabilidad de la madre. El control de la PA es necesario para prevenir los accidentes cerebrovasculares, que causan entre el 15 y el 20% de las muertes atribuidas a la eclampsia. El tratamiento debe comenzar cuando la PAS es de 150 mmHg o mayor y la PAD es de 105 a 110 mmHg o mayor.[69] El sulfato de magnesio es el tratamiento de referencia para la profilaxis y el tratamiento de las convulsiones y de la encefalopatía hipertensiva en las pacientes con eclampsia,con una dosis de carga de 4-6 g durante 15 o 20 min. El objetivo es prevenir la aparición de nuevas convulsiones y las complicaciones consiguientes, incluida la muerte de neuronas en la madre, la rabdomiólisis, la acidosis metabólica, las infecciones respiratorias y la insuficiencia respiratoria. Un beneficio más del tratamiento con sulfato de magnesio antes del parto es que parece conferir un beneficio neuroprotector al niño. En varios estudios se demuestra el descenso del riesgo de parálisis cerebral y de disfunción motora grave con este tratamiento.[70]

El control de la PA puede conseguirse con hidralacina o con labetalol, aunque se prefiere el primero (en emboladas de 5 a 10 mg cada 20 min según necesidades) debido a su prolongado registro de seguridad. Su uso se puede acompañar de taquicardia refleja, por lo que puede usarse labetalol (comenzando con una inyección i.v. rápida de 10 a 20 mg) como alternativa de primera línea o para controlar la taquicardia refleja que se produce por la administración de hidralacina. Como fármaco de segunda línea se puede usar un AC como nicardipino i.v. Los datos que apoyan el objetivo específico de PA en estas pacientes son escasos. Idealmente, la PAM no debe reducirse en más del 25% durante 2 h y el objetivo de la presión sistólica varía entre 130 a 150 mmHg y el de la diastólica, entre 80 a 100 mmHg, según se indica en las directrices actuales.[71]

Hay varios fármacos antihipertensivos que están contraindicados en el embarazo. El bloqueante ganglionar trimetafano aumenta el riesgo de íleo meconial. No deben usarse inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o inhibidores directos de la renina, debido al aumento del riesgo de anomalías fetales cardíacas y renales. También debe evitarse el empleo de nitroprusiato sódico debido a los posibles efectos secundarios de cianuro en el feto, pero puede usarse como un fármaco de último recurso. Por último, se debe evitar el uso de diuréticos, ya que la hipertensión inducida por el embarazo puede asociarse a hipovolemia (v. capítulo 34).

Hemorragia y presentaciones después de la cirugía vascular

La hemorragia que no responde a la presión directa y que se asocia a una elevación importante de la PA puede ser una urgencia hipertensiva grave. Los lugares habituales de hemorragia son la nariz, las vías urinarias y las heridas quirúrgicas, en especial después de la cirugía vascular. El paciente es testigo habitualmente de la hemorragia, lo que provoca una ansiedad considerable y contribuye a su vez a la elevación de la PA. Por consiguiente, puede ser acertado reducir la PA a corto plazo y proporcionar un tratamiento ansiolítico prudente.

En el postoperatorio, la hemorragia desde las anastomosis vasculares es un motivo importante de preocupación, en especial después de un injerto de derivación arterial coronaria (IDAC) o de una endoarterectomía carotídea. Después del IDAC, la administración de nitroglicerina es una forma eficaz y razonable de controlar la PA. Después de la endoarterectomía carotídea, los pacientes tienen con frecuencia una PA lábil durante varios días. Una causa posible es la alteración del reflejo barorreceptor por un traumatismo o por el daño del seno carotídeo o del nervio vago durante la cirugía. En este período, la hipertensión

arterial puede provocar un *síndrome de hiperperfusión* y un hematoma en el cuello, en especial en pacientes que se someten a procedimientos percutáneos de implantación de endoprótesis. Este síndrome de hiperperfusión se observa en pacientes con estenosis de la arteria carótida de alto grado, en especial si tienen enfermedad bilateral, probablemente debido a la dilatación máxima de las arterias distales a la estenosis, para mantener la perfusión cuando se pierden los mecanismos autorreguladores. La hiperperfusión de ese hemisferio se produce después de mejorar la estenosis mediante cirugía o implantación de la endoprótesis, con aumento del riesgo de HIC y convulsiones.[72] En las series más grandes de reparación vascular carotídea publicadas hasta la fecha se describe una incidencia de síndrome de hiperperfusión cercano al 1,5%. La recuperación neurológica completa tiene lugar habitualmente en menos de 24 h.[72]

El clevidipino, un AC dihidropiridina de tercera generación, se diseñó específicamente para el tratamiento de la hipertensión aguda, dados su inicio y final de acción rápidos. Se ha estudiado después de la cirugía vascular y el criterio de valoración de la seguridad compuesto de muerte a 30 días, IM, accidente cerebrovascular o disfunción renal no fue diferente entre los grupos del tratamiento cuando se comparó con nitroglicerina, nitroprusiato sódico y nicardipino. El clevidipino fue más eficaz que la nitroglicerina o el nitroprusiato sódico manteniendo el control de la PA, con una tendencia a una tasa de mortalidad menor.[73]

Seguimiento y pronóstico

Las urgencias hipertensivas graves requieren varios días de hospitalización para lograr el control de la PA y cambiar a fármacos antihipertensivos orales. La programación del alta debe ir dirigida a la prevención de los episodios recurrentes. En cuanto a los pacientes que acuden al hospital con crisis hipertensivas como consecuencia de una drogodependencia, se iniciará el consejo durante la hospitalización y se organizará su seguimiento. Debe investigarse el incumplimiento o la retirada brusca de los medicamentos, ya que a menudo se deben a varios factores. Los pacientes pueden interrumpir la medicación porque ya no pueden permitírsela o porque no tienen acceso a un médico de atención primaria debido a la falta de cobertura por el seguro. El personal sanitario debe ser sensible a esos aspectos, y debe estar familiarizado con los costes de la medicación. Si el aspecto financiero es motivo de preocupación y el paciente necesita tratamiento combinado, deben prescribirse varios medicamentos en lugar de un fármaco combinado para reducir los gastos. Los medicamentos genéricos y los medicamentos de coste bajo para 30 días deben emplearse sin restricciones.

Se concertará una visita de seguimiento con todos los pacientes antes del alta hospitalaria y se derivará al especialista de hipertensión arterial a los que presentan crisis hipertensivas frecuentes y los que necesitan regímenes antihipertensivos más complejos o una evaluación diagnóstica secundaria más completa.

Hay pocos datos sobre la evolución de los pacientes después de una crisis hipertensiva. En países no industrializados, las tasas de muerte intrahospitalaria de los pacientes tratados ascienden hasta el 45%.[74] Tampoco conocemos el pronóstico a largo plazo. En un estudio se demostró una tasa de mortalidad del 60% a 3 años. Las causas de muerte más frecuentes son la insuficiencia renal (40%), el ACV (24%), el IM (11%) y la insuficiencia cardíaca (10%).[75]

Advertencias que se deben tener en cuenta para el tratamiento de una urgencia hipertensiva grave

- Antes de iniciar el tratamiento antihipertensivo, determine los objetivos que pretende alcanzar. Puede valorar ajustes de las dosis más pequeños, en especial en pacientes que solicitan atención médica con síndromes neurovasculares, en los que es preferible que la reducción de la PA sea más bien lenta que grande y rápida.
- En el entorno agudo no hay lugar para la administración «rutinaria» de los diuréticos. Los pacientes que tienen una urgencia hipertensiva grave distinta del edema agudo de pulmón tienden a desarrollar depleción de volumen, y la diuresis puede reagudizar la elevación de la PA. Cuando se ha conseguido reducir la PA, la retención de sal y agua se hace evidente y, a la vez, pone en peligro el control continuo de la PA. En ese momento, normalmente después de las primeras 24 a 48 h de tratamiento, el tratamiento diurético tiende a ser el más razonable y eficaz.
- En pacientes que acuden con disección aórtica, la reducción rápida de la PA es esencial para disminuir la morbilidad y la mortalidad. En todas las demás situaciones, lo ideal es proceder a una reducción más conservadora de la PA.
- El elemento clave de la prevención de los episodios futuros es la atención y el seguimiento adecuados después de la hospitalización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010;303(20):2043-2050.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-223.
3. Gudbrandsson T. Malignant hypertension: a clinical follow-up study with special reference to renal and cardiovascular function and immunogenetic factors. *Acta Med Scand* 1981;650(Suppl):1-62.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
5. Karras DJ, Ufberg JW, Heilpern KL, et al. Elevated blood pressure in urban emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2005;12:835-843.
6. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies: prevalence and clinical presentation. *Hypertension* 1996;27(1):144-147.
7. Fryar CD, Hirsch R, Eberhardt MS, Yoon SS, Wright JD. Hypertension, high serum total cholesterol, and diabetes: racial and ethnic prevalence differences in U.S. adults, 1999-2006. *NCHS Data Brief* 2010(36):1-8.
8. Saguner AM, Dür S, Perrig M, et al. Risk factors promoting hypertensive crises: evidence from a longitudinal study. *Am J Hypertens* 2010;23(7):775-780.
9. Tisdale JE, Huang MB, Borzak S. Risk factors for hypertensive crisis: importance of outpatient blood pressure control. *Fam Pract* 2004;21:420-424.
10. Van den Born BJ, Koopmans RP, Groeneveld JO, et al. Ethnic disparities in the incidence, presentation, and complications of malignant hypertension. *J Hypertens* 2006;24:2299-2304.
11. Beilin LJ, Goldby FS, Mohring J. High arterial pressure versus humoral factors in the pathogenesis of the vascular lesions of malignant hypertension. *Clin Sci Mol Med* 1977;52(2):111-117.
12. Sunder-Plassmann G, Kittler H, Eberle C, et al. Angiotensin converting enzyme DD genotype is associated with hypertensive crisis. *Crit Care Med* 2002;30(10):2236-2241.
13. Shantsila A, Dwivedi G, Shantsila E, et al. Persistent macrovascular and microvascular dysfunction in patients with malignant hypertension. *Hypertension* 2011;57(3):490-496.
14. McBride BF, Karapanos AK, Krudysz A, et al. Electrocardiographic and hemodynamic effects of a multicomponent dietary supplement containing ephedra and caffeine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(2):216-221.
15. Bui LT, Nguyen DT, Ambrose PJ. Blood pressure and heart rate effects following a single dose of bitter orange. *Ann Pharmacother* 2006;40(1):53-57.
16. Miettinen HE, Piippo K, Hannila-Handelberg T, et al. Licorice-induced hypertension and common variants of genes regulating renal sodium reabsorption. *Ann Med* 2010;42(6):465-474.
17. Fischbein NJ, Wijman CA. Nontraumatic intracranial hemorrhage. *Neuroimaging Clin N Am* 2010;20(4):469-492.
18. Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr. Clinical review 164: the laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma—the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4533-4539.
19. de Jong WH, Eisenhofer G, Post WJ, et al. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(8):2841-2849.
20. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, SCAST Study Group. et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011;377(9767):741-750.
21. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol* 2009;8(1):48-56.
22. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38(5):1655-1711.
23. van Paassen P, de Zeeuw D, de Jong PE, Navis G. Renin inhibition improves pressure natriuresis in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(10):1813-1818.
24. Rezkalla SH, Dharmashankar KC, Abdalrahman IB, Kloner RA. No-reflow phenomenon following percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: incidence, outcome, and effect of pharmacologic therapy. *J Interv Cardiol* 2010;23(5):429-436.
25. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, American College of Physicians, Society for Academic Emergency Medicine, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e1-e157.
26. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, ESC Committee for Practice Guideline (CPG). et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(4):384-416.
27. Wagner F, Yeter R, Bisson S, Siniawski H, Hetzer R. Beneficial hemodynamic and renal effects of intravenous enalaprilat following coronary artery bypass surgery complicated by left ventricular dysfunction. *Crit Care Med* 2003;31(5):1421-1428.
28. Hirschl MM, Schreiber W, Woisetschläger C, Kaff A, Raab H. [Sublingual nitroglycerin or intravenous enalaprilat in preclinical treatement of hypertensive patients with pulmonary edema]. *Z Kardiol (in German)* 1999;88(3):208-214.
29. Peacock FW 4th, Varon J, Ebrahimi R, Dunbar L, Pollack CV Jr. Clevidipine for severe hypertension in acute heart failure: a VELOCITY trial analysis. *Congest Heart Fail* 2010;16(2):55-59.

30. Teerlink JR, Metra M, Felker GM, et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. *Lancet* 2009;373(9673):1429-1439.
31. Massie BM, O'Connor CM, Metra M, PROTECT Investigators and Committees. et al. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med* 2010;363(15):1419-1428.
32. Costanzo MR, Johannes RS, Pine M, et al. The safety of intravenous diuretics alone versus diuretics plus parenteral vasoactive therapies in hospitalized patients with acutely decompensated heart failure: a propensity score and instrumental variable analysis using the Acutely Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *Am Heart J* 2007;154(2):267-277.
33. Peacock WF, Emerman C, Costanzo MR, et al. Early vasoactive drugs improve heart failure outcomes. *Congest Heart Fail* 2009;15(6):256-264.
34. Mimoun L, Detaint D, Hamroun D, et al. Dissection in Marfan syndrome: the importance of the descending aorta. *Eur Heart J* 2011;32(4):443-449.
35. Wako E, LeDoux D, Mitsumori L, Aldea GS. The emerging epidemic of methamphetamine-induced aortic dissections. *J Card Surg* 2007;22(5):390-393.
36. Nienaber CA, Fattori R, Mehta RH, et al. International Registry of Acute Aortic Dissection. Gender-related differences in acute aortic dissection. *Circulation* 2004;109(24):3014-3021.
37. Niclauss L, Delay D, von Segesser LK. Type A dissection in young patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12(2):194-198.
38. Kim KH, Moon IS, Park JS, Koh YB, Ahn H. Nicardipine hydrochloride injectable phase IV open-label clinical trial: study on the anti-hypertensive effect and safety of nicardipine for acute aortic dissection. *J Int Med Res* 2002;30(3):337-345.
39. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA* 2000;283(7):897-903.
40. Tsagakis K, Pacini D, Di Bartolomeo R, et al. Multicenter early experience with extended aortic repair in acute aortic dissection: is simultaneous descending stent grafting justified? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140(6 Suppl):S116-S120.
41. Castillo J, Leira R, García MM, et al. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004;35(2):520-526.
42. Oliveira-Filho J, Silva SC, Trabuco CC, et al. Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset. *Neurology* 2003;61(8):1047-1051.
43. Keezer MR, Yu AY, Zhu B, Wolfson C, Côté R. Blood pressure and antihypertensive therapy as predictors of early outcome in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008;25(3):202-208.
44. Sare GM, Ali M, Shuaib A, Bath PM. VISTA Collaboration: Relationship between hyperacute blood pressure and outcome after ischemic stroke: data from the VISTA collaboration. *Stroke* 2009;40(6):2098-2103.
45. Yong M, Diener HC, Kaste M, Mau J. Characteristics of blood pressure profiles as predictors of long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36(12):2619-2625.
46. Robinson TG, Potter JF, Ford GA, COSSACS Investigators. et al. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010;9(8):767-775.
47. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, on behalf of the American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010;41(9):2108-2129.
48. Arima H, Anderson CS, Wang JG, Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial investigators. et al. Lower treatment blood pressure is associated with greatest reduction in hematoma growth after acute intracerebral hemorrhage. *Hypertension* 2010;56:852-858.
49. Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, American Heart Association. et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 2009;40(3):994-1025.
50. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, et al. Cerebral arterial spasm: a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 1983;308:619-624.
51. Gardner CJ, Lee K. Hyperperfusion syndromes: insight into the pathophysiology and treatment of hypertensive encephalopathy. *CNS Spectr* 2007;12(1):35-42.
52. Blumenfeld JD, Laragh JH. Management of hypertensive crises: the scientific basis for treatment decisions. *Am J Hypertens* 2001;14(11 Pt 1):1154-1167.
53. Delanty N, Vaughan CJ, French JA. Medical causes of seizures. *Lancet* 1998;352:383-390.
54. Curtis JJ, Luke RG, Dustan HP, et al. Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N Engl J Med* 1983;27;309(17):1009-1015.
55. Ruggenenti P, Remuzzi G. Malignant vascular disease of the kidney: nature of the lesions, mediators of disease progression, and the case for bilateral nephrectomy. *Am J Kidney Dis* 1996;27(4):459-475.
56. Shavit L, Reinus C, Slotki I. Severe renal failure and microangiopathic hemolysis induced by malignant hypertension: case series and review of literature. *Clin Nephrol* 2010;73(2):147-152.
57. Bakir AA, Bazilinski N, Dunea G. Transient and sustained recovery from renal shutdown in accelerated hypertension. *Am J Med* 1986;80:172-176.
58. Shusterman NH, Elliott WJ, White WB. Fenoldopam, but not nitroprusside, improves renal function in severely hypertensive patients with impaired renal function. *Am J Med* 1993;95:161-168.
59. Teichert M, de Smet PA, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH. Discontinuation of beta-blockers and the risk of myocardial infarction in the elderly. *Drug Saf* 2007;30(6):541-549.
60. Strong VE, Kennedy T, Al-Ahmadie H, et al. Prognostic indicators of malignancy in adrenal pheochromocytomas: clinical, histopathologic, and cell cycle/apoptosis gene expression analysis. *Surgery* 2008;143(6):759-768.
61. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(2):553-558.
62. Lebuffe G, Dosseh ED, Tek G, et al. The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of phaeochromocytomas and paragangliomas. *Anaesthesia* 2005;60(5):439-444.
63. Baumann BM, Perrone J, Hornig SE, Shofer FS, Hollander JE. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of diazepam, nitroglycerin, or both for treatment of patients with potential cocaine-associated acute coronary syndromes. *Acad Emerg Med* 2000;7(8):878-885.
64. Rangel C, Shu RG, Lazar LD, et al. Beta-blockers for chest pain associated with recent cocaine use. *Arch Intern Med* 2010;170(10):874-879.
65. Yamada M, Yasuhara H. Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. *Neurotoxicology* 2004;25(1–2):215-221.
66. Flynn JT, Tullus K. Severe hypertension in children and adolescents: pathophysiology and treatment. *Pediatr Nephrol* 2009;24(6):1101-1112.
67. Minnerup J, Kleffner I, Wersching H, et al. Late onset postpartum eclampsia: it is really never too late—a case of eclampsia 8 weeks after delivery. *Stroke Res Treat*2010, , pii:798616. Epub 2009 Sep 1.
68. Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 1995;333:201-205.
69. ACOG Practice bulletin no. 33: diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002;99(1):159-167.
70. Costantine MM, Weiner SJ. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009;114(2 Pt 1):354-364.
71. Visintin C, Mugglestone MA, Almerie MQ, Guideline Development Group. et al. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *Br Med J* 2010;341:c2207.
72. Brantley HP, Kiessling JL, Milteer HB Jr, Mendelsohn FO. Hyperperfusion syndrome following carotid artery stenting: the largest single-operator series to date. *J Invasive Cardiol* 2009;21(1):27-30.
73. Aronson S, Dyke CM, Stierer KA, et al. The ECLIPSE trials: comparative studies of clevidipine to nitroglycerin, sodium nitroprusside, and nicardipine for acute hypertension treatment in cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 2008;107(4):1110-1121.
74. Arodiwe EB, Ike SO, Nwokediuko SC. Case fatality among hypertension-related admissions in Enugu, Nigeria. *Niger J Clin Pract* 2009;12(2):153-156.
75. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens* 1995;13:915-924.

CAPÍTULO 33

Hipertensión arterial en el embarazo

Alice Wang, Ellen W. Seely y S. Ananth Karumanchi

Perspectiva general

Los trastornos hipertensivos que se producen durante el embarazo se clasifican en cuatro categorías, tal como recomienda el National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy: 1) hipertensión arterial crónica; 2) preeclampsia-eclampsia; 3) preeclampsia superpuesta a una hipertensión arterial crónica, y 4) hipertensión del embarazo.[1] La *hipertensión arterial crónica* se define como la presión arterial (PA) mayor de 140/90 mmHg antes del embarazo o antes de las 20 semanas de gestación. La *preeclampsia* se define como la hipertensión arterial de nueva aparición con proteinuria después de las 20 semanas de gestación.[2] Por su parte, la *hipertensión del embarazo* es la hipertensión transitoria del embarazo que se identifica en la segunda mitad del mismo.

Epidemiología y factores de riesgo

La hipertensión complica del 7 al 10% de todas las gestaciones.[1] En las mujeres de edad fértil, la prevalencia de la hipertensión arterial crónica varía en función de la edad, la raza y el índice de masa corporal (IMC). Se calcula que entre 1999 y 2004 en EE. UU. entre el 1 y el 4% de las mujeres de 18 a 29 años y entre el 5 y el 15% de las de 30 a 39 años tenían hipertensión arterial crónica.[3] De acuerdo con la Nationwide Inpatient Survey de 2004, el 1,7% de las gestaciones en EE. UU. se complicaron por presencia de hipertensión crónica.[4] Es difícil obtener cálculos precisos de la incidencia de preeclampsia e hipertensión del embarazo, debido a la variabilidad diagnóstica en la clasificación de las enfermedades. Según la incidencia de preeclampsia e hipertensión del embarazo en los grupos control de estudios clínicos aleatorizados de gran tamaño, se ha extrapolado una incidencia de preeclampsia en EE. UU. de entre el 3 y el 6% y una incidencia de hipertensión del 5 al 6%.[4,5] La incidencia de preeclampsia también está sujeta a la variabilidad geográfica debido a diferencias en las características maternas, como la edad en el momento del parto.

La muerte por preeclampsia es diferente en cada país. La preeclampsia es la principal causa de mortalidad materna en los lugares con acceso limitado a la asistencia sanitaria, calculándose más de 60.000 muertes maternas por año.[6] En países desarrollados se salva la vida de la madre a costa de que se produzca el parto prematuro del neonato.[7]

Los factores de riesgo de preeclampsia son numerosos (tabla 33-1). Los factores genéticos son, como mínimo, parcialmente responsables, ya que los antecedentes familiares de la enfermedad tanto maternos como paternos predisponen a su aparición.[8] El riesgo de preeclampsia grave de una mujer aumenta entre dos y cuatro veces si tiene un familiar de primer grado con antecedentes de esta afección,[9] y el riesgo de recurrencia aumenta siete veces en las mujeres que han tenido este problema en una gestación previa,[10] pero la mayoría de los casos de preeclampsia se presentan en multíparas sanas.[11] La asociación entre preeclampsia y nuliparidad,[10] el cambio de paternidad respecto a la gestación previa,[12] un intervalo corto o largo entre gestaciones (menos de 2 años o más de 10 años),[13] utilización de anticonceptivos de barrera[14] y concepción mediante inyección intracitoplásmica de espermatozoides[15] son situaciones que implican una posible exposición inmunógena al antígeno paterno como factor predisponente. La gestación múltiple es otro factor de riesgo y la gestación triple comporta un riesgo aún mayor que la gestación gemelar, lo que indica que el aumento de la masa placentaria también es importante.[10] Los factores de riesgo cardiovascular (CV) clásicos también se asocian a aumento del riesgo de preeclampsia; entre ellos se cuentan edad de la madre superior a 40 años, resistencia a la insulina, obesidad, inflamación sistémica e hipertensión preexistente.[10,16-18] El aumento de la prevalencia de hipertensión arterial crónica y otras enfermedades médicas asociadas en mujeres mayores de 35 años puede explicar el aumento de la frecuencia de preeclampsia en ese grupo de edad. Paradójicamente, el único factor conocido asociado a un riesgo reducido de preeclampsia es el consumo de cigarrillos, que se asocia directamente a la restricción del crecimiento fetal.[19]

Fisiopatología

Preeclampsia

La causa exacta de la preeclampsia es desconocida, pero para el desarrollo de la enfermedad es necesaria la presencia de una disfunción placentaria. Como el alumbramiento de la placenta resulta curativo, se ha propuesto que la preeclampsia tiene su origen en este órgano,[20] con ulterior disfunción endotelial generalizada de la madre. En el estudio anatomopatológico, las placentas de las mujeres con preeclampsia grave tienen habitualmente infartos, aterosis, trombosis y signos de inflamación crónica.[21] En la preeclampsia, la invasión de los citotrofoblastos es incompleta, estando presentes solo en las capas superficiales de la decidua.[22] Las arterias espirales no sufren procesos de invasión o remodelación, y se convierten en vasos de alta resistencia. El descenso de la perfusión de la placenta se refleja por las formas de onda anómalas de la arteria uterina en el Doppler.[23]

En la preeclampsia, los factores antiangiógenos placentarios, específicamente la tirosina cinasa 1 soluble relacionada con fms (sFlt-1), están estimulados y se liberan hacia la circulación, alterando el endotelio materno y provocando hipertensión arterial, proteinuria y otras manifestaciones sistémicas de la preeclampsia (fig. 33-1). Además, el sFlt-1 es una variante de corte y empalme truncado de la tirosina cinasa 1 (Flt-1) relacionada con fms del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) ligado a la membrana, también llamado *VEGFR1* y sFlt-1, que actúa uniéndose al VEGF y al factor de crecimiento placentario (PlGF) en la circulación y previniendo la interacción con sus receptores endógenos.[24] Además, sFlt-1 antagoniza el efecto estabilizador del VEGF en las células endoteliales en los vasos sanguíneos perfectamente desarrollados del riñón, hígado y cerebro. Varios investigadores han confirmado que el incremento de sFlt-1 circulante en la madre precede al inicio de la enfermedad clínica[25-27] y se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.[27,28] Los animales que reciben sFlt-1 exógeno sistémico desarrollan un síndrome parecido a la preeclampsia que consiste en hipertensión arterial, proteinuria y endoteliosis glomerular,[29]

la lesión renal patognomónica de la preeclampsia, en la que las células endoteliales del glomérulo están tumefactas y han perdido las fenestraciones endoteliales.[30]

Además del sFlt-1, hay otros factores antiangiógenos como la endostatina y la endoglina soluble, que también están alterados en la preeclampsia.[31] La endoglina soluble (sEng), una forma truncada de endoglina (ENG), un receptor de la superficie celular para el factor β_1 transformante del crecimiento (TGF-β_1), que se une al TGF-β_1 antagonizando sus efectos, está estimulada en la preeclampsia. Las concentraciones de sEng están significativamente aumentadas en las placentas preeclámpsicas.[32] Igual que sucede con el sFlt-1, las concentraciones circulantes de sEng están elevadas semanas antes del inicio de la preeclampsia.[32] La endoglina soluble empeora el daño vascular mediado por sFlt-1 en animales gestantes, induciendo un síndrome grave parecido a la preeclampsia con características de *hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetas bajas* (HELLP).[33] La sobreexpresión de sFlt-1 y sEng en roedores produce un fenotipo que se parece a una leucoencefalopatía posterior reversible en mujeres con eclampsia y consiste en vasoespasmo focal, hipertensión arterial y aumento de la permeabilidad vascular asociado al edema cerebral.[34]

El eje renina-angiotensina-aldosterona también está afectado en la preeclampsia. A diferencia de las mujeres gestantes normales, cuya vasculatura demuestra una menor capacidad de respuesta a los péptidos vasoactivos como la angiotensina II y la adrenalina, la vasculatura de las mujeres que desarrollan preeclampsia presenta un respuesta excesiva a esas hormonas.[35] En los estudios se han identificado autoanticuerpos contra al receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1) de efecto agonista en mujeres con preeclampsia.[36] Cuando se inyectan en hembras de ratón preñadas los autoanticuerpos contra al receptor de AT1 obtenidos de mujeres con preeclampsia, los animales desarrollan hipertensión arterial y proteinuria y tienen concentraciones aumentadas de sFlt-1 y de sEng.[37]

Se desconoce si la isquemia/hipoxia placentaria es la causa o una consecuencia de la preeclampsia. Se ha demostrado en primates y ratas preñadas que la constricción quirúrgica del flujo sanguíneo uterino[38,39] induce hipertensión arterial y proteinuria. Las mujeres con preeclampsia y las que residen a grandes alturas comparten alteraciones parecidas en el factor inducible de hipoxia placentaria (HIF) y sus objetivos.[40] Las tasas de preeclampsia son entre dos y cuatro veces mayores en poblaciones que viven a grandes alturas.[10] *In vitro,* las células del trofoblasto primario cultivadas a partir de placentas del primer trimestre presentan una expresión y secreción reguladas al alza de la proteína soluble Flt-1 cuando se exponen a hipoxia.[41]

Como la placentación normal requiere el desarrollo en la madre de tolerancia inmunitaria hacia el feto, se ha propuesto que la inadaptación inmunitaria es una posible explicación de la patogenia de la preeclampsia. También se ha observado que la preeclampsia se presenta

TABLA 33-1 Factores de riesgo principales de preeclampsia

FACTOR DE RIESGO	RP O RR (IC AL 95%)
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	9,7 (4,3-21,7)[10]
Enfermedad renal	7,8 (2,2-28,2)[122]
Preeclampsia previa	7,2 (5,8-8,8)[10]
Nuliparidad	5,4 (2,8-10,3)[123]
Hipertensión arterial crónica	3,8 (3,4-4,3)[124]
Diabetes mellitus	3,6 (2,5-5)[10]
Grandes alturas	3,6 (1,1-11,9)[125]
Gestaciones múltiples	3,5 (3-4,2)[126]
Antecedentes familiares importantes de enfermedades cardiovasculares (enfermedad cardíaca o accidente cerebrovascular en ≥2 familiares de primer grado)	3,2 (1,4-7,7)[127]
Lupus eritematoso sistémico	3 (2,7-3,3)[128]
Obesidad	2,5 (1,7-3,7)[129]
Antecedentes familiares de preeclampsia en un familiar de primer grado	2,3-2,6 (1,8-3,6)[8,9]
Edad avanzada de la madre (>40 años)	1,68 (1,23-2,29) nulíparas 1,96 (1,34-2,87) multíparas[10]
Aumento de peso excesivo durante la gestación (>16 kg)	1,88 (1,74-2,04)[130]

IC, intervalo de confianza; *RP,* razón de posibilidades; *RR,* riesgo relativo.
Tomado de Maynard SE, Karumanchi SA, Thadhani R. Hypertension and kidney disease in pregnancy. En Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, et al, editors. *Brenner & Rector's the kidney,* ed 9, Philadelphia, 2002, Elsevier.

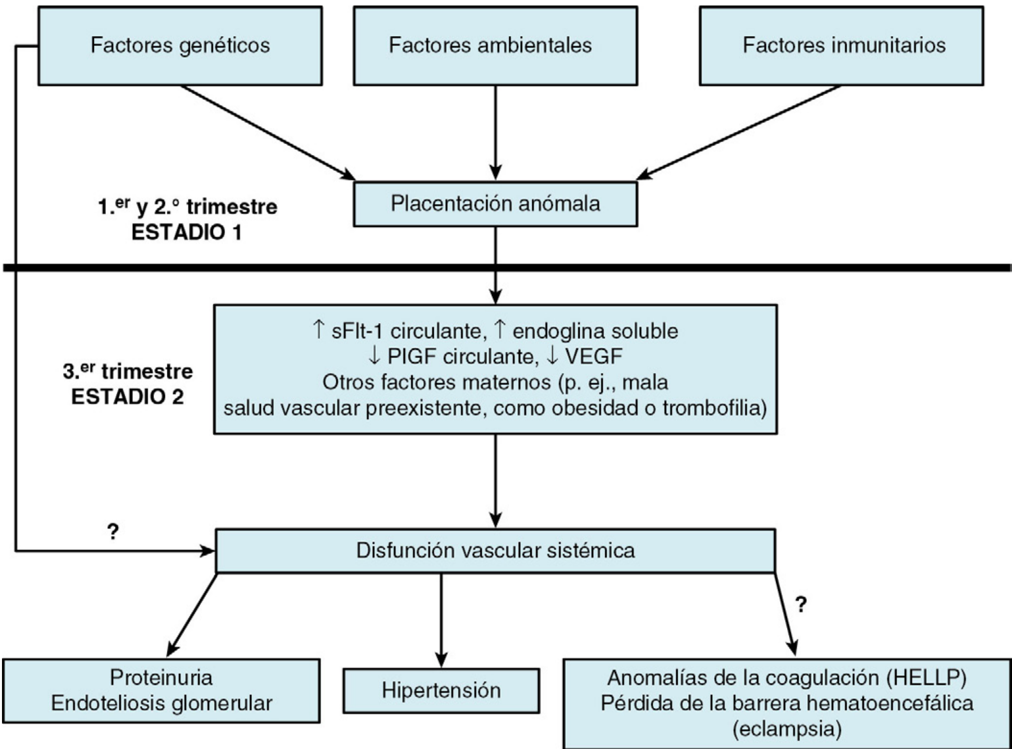


FIGURA 33-1 Patogenia de la preeclampsia. *HELLP,* síndrome de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetas bajas; *PIGF,* factor de crecimiento placentario sérico; *sFlt-1,* tirosina cinasa 1 soluble relacionada con fms; *VEGF,* factor de crecimiento endotelial vascular.

más a menudo en mujeres durante las primeras gestaciones, en las que utilizan métodos anticonceptivos de barrera que reducen la exposición materna a los antígenos paternos del esperma,[14] después de un cambio de paternidad[42] y después de un intervalo largo entre embarazos.[43] Esas observaciones hacen pensar que en la preeclampsia puede haber un trastorno de la respuesta inmunitaria de la madre hacia antígenos fetales derivados del padre. Más aún, las mujeres con deterioro inmunitario por infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no tratadas tienen una incidencia de preeclampsia muy baja. Cuando el sistema inmunitario de las mujeres con infección por VIH se reconstituye después de comenzar el tratamiento antirretroviral, el riesgo de preeclampsia vuelve a las cifras registradas en la población general.[44]

También se considera que el esfuerzo oxidativo placentario, producido por un exceso de producción de especies reactivas de oxígeno nocivas, puede contribuir a la disfunción endotelial en la preeclampsia, tal como apoyan varios modelos de animales y estudios en el hombre.[45] En la circulación materna de las mujeres con preeclampsia son evidentes el aumento del ADN fetal circulante y los restos de sincitiotrofoblasto.[46-48] Estos restos proinflamatorios consisten en micropartículas de la membrana del sincitiotrofoblasto y fragmentos de citoqueratina. En la preeclampsia también está disminuida la producción de antioxidantes enzimáticos[49-51] y aumentada la generación de superóxido,[52,53] las concentraciones de peroxidación lipídica son mayores[54] y están aumentadas la producción y secreción de isoprostanos.[54]

Hipertensión arterial crónica

La hipertensión arterial crónica puede ser esencial (90%) o secundaria a algún trastorno subyacente identificable, como una enfermedad renal (riñones poliquísticos, estenosis de la arteria renal), trastornos endocrinos (adrenocorticoesteroides o exceso de mineralocorticoides, feocromocitoma) o coartación de la aorta. La mayoría de las mujeres con hipertensión arterial crónica no complicada llevarán a término sus gestaciones satisfactoriamente, pero tienen más probabilidades de ser hospitalizadas por hipertensión arterial y de tener un parto por cesárea.[55] Las mujeres con hipertensión arterial crónica tienen un riesgo de desprendimiento de placenta tres veces mayor[56] y un riesgo significativamente mayor de tener preeclampsia. Entre el 20 y el 25% de las mujeres con hipertensión arterial crónica desarrollan preeclampsia durante su embarazo. Aunque la preeclampsia superpuesta no siempre se asocia a resultados perinatales peores en comparación con la preeclampsia sin hipertensión, la forma superpuesta se ha asociado a episodios más importantes relacionados con la intervención terapéutica, como el parto antes de las 34 semanas de gestación, parto por cesárea e ingreso del recién nacido en la unidad de cuidados intensivos neonatales.[57]

Hipertensión del embarazo

Por *hipertensión del embarazo* se entiende aquella hipertensión arterial que comienza en la segunda parte del embarazo (>20 semanas de gestación) sin proteinuria, seguida por la normalización de la PA en el posparto. De las mujeres que acuden inicialmente a la consulta con una hipertensión del embarazo evidente, aproximadamente un tercio evoluciona a preeclampsia. Las mujeres con hipertensión del embarazo tienen habitualmente un desenlace favorable, pero pueden tener riesgo de hipertensión arterial crónica en años posteriores.

Diagnóstico

La hipertensión de nueva aparición se diagnostica en una mujer gestante que era normotensa antes de la semana 20 de gestación, con una presión arterial sistólica (PAS) mayor de 140 mmHg y una presión arterial diastólica (PAD) mayor de 90 mmHg en dos mediciones sucesivas con un intervalo de 4 o 6 h. La *proteinuria* se define como la presencia de 300 mg o más de proteínas en una muestra de orina de 24 h o una proteinuria 1+ con tira reactiva en dos ocasiones con un intervalo de al menos 6 h.[58] Puede ser difícil determinar si la PA elevada que se identifica durante el embarazo se debe a hipertensión arterial crónica o a preeclampsia, en especial cuando no se dispone de mediciones anteriores. La aparición o el empeoramiento de la hipertensión después de la semana 20 de gestación obligan a dar paso más hacia la evaluación minuciosa de las demás manifestaciones de la preeclampsia. Los criterios propuestos en el informe del grupo de trabajo de los National Institutes of Health (NIH) que ayudan a aclarar la diferencia con la hipertensión arterial crónica con preeclampsia superpuesta comprenden el aumento significativo de la PA (30 mmHg sistólica, 15 mmHg diastólica) en asociación con proteinuria de nueva aparición e hiperuricemia o características del síndrome HELLP.[58]

La mujer debe ser hospitalizada cuando se sospeche o se diagnostique una preeclampsia, para proceder a una evaluación cuidadosa. Si la hipertensión grave o la preeclampsia se diagnostican en el primer o segundo trimestre debe excluirse la enfermedad trofoblástica gestacional o el embarazo molar. Los síntomas de preeclampsia comprenden anomalías visuales, cefalea, dolor epigástrico como consecuencia de la tumefacción hepática y del estiramiento de la cápsula del hígado, edema y aumento rápido de peso. La preeclampsia, un trastorno vascular sistémico, puede afectar a varios órganos. Las complicaciones de la preeclampsia que afectan al feto en desarrollo consisten en prematuridad yatrógena,[59] restricción del crecimiento fetal intrauterino (RCIU), oligohidramnios, displasia broncopulmonar[60] y aumento de la tasa de mortalidad perinatal.[61] Las complicaciones maternas consisten en desprendimiento de placenta, convulsiones, hemorragia intracerebral, edema de pulmón como consecuencia de la fuga en los capilares o de la disfunción del miocardio, insuficiencia renal aguda con proteinuria mayor de 4 a 5 g/día, tumefacción, infarto o rotura del hígado y coagulación intravascular diseminada. El síndrome HELLP, una variante de la preeclampsia, se presenta en aproximadamente el 20% de las mujeres con preeclampsia grave,[62] y aproximadamente el 20% de las mujeres con síndrome HELLP desarrolla coagulación intravascular diseminada, lo que comporta un mal pronóstico tanto para la madre como para el feto.[62] No obstante, del 10 al 15% de las mujeres que tienen un síndrome HELLP no tienen ni hipertensión ni proteinuria.[63]

Quizás la complicación de la preeclampsia que es más preocupante es la eclampsia, que se define por la presencia de convulsiones. En la eclampsia, el edema cerebral y la vasoconstricción patológica conducen a cambios en la sustancia blanca característicos del síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), que también se observan en la encefalopatía hipertensiva y en los tratamientos con inmunodepresores citotóxicos.[64] En las pacientes gestantes que acuden con convulsiones o cefalea intensa pueden diagnosticarse el SLPR mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM).[65]

Las pruebas de laboratorio, como las pruebas hepáticas, la cuantificación de proteínas en orina o la creatinina sérica, son útiles para evaluar la preeclampsia y el síndrome HELLP (cuadro 33-1). Habitualmente bajo en el embarazo, el ácido úrico se encuentra con mucha probabilidad en el intervalo superior para mujeres no gestantes o en valores altos en mujeres con preeclampsia. Se ha usado como ayuda diagnóstica y como factor predictivo de resultados adversos en la preeclampsia, aunque este valor predictivo es poco importante en general.[66,67] Para descartar la proteinuria puede usarse el análisis del cociente proteínas/creatinina en orina o en muestras aleatorias de orina. Los resultados anómalos se cuantificarán mediante la recogida de orina durante 24 h cuando el tiempo lo permita. El intervalo normal de la excreción de proteínas en el embarazo es de hasta 300 mg/día en una muestra de orina de 24 h. El grado de proteinuria en la preeclampsia es muy variable, y es un factor predictivo de mal pronóstico del desenlace adverso maternofetal.[68] Se pueden detectar concentraciones elevadas de las transaminasas hepáticas en ausencia de dolor epigástrico o en el cuadrante superior derecho. También deberán obtenerse el hemograma y el frotis de sangre periférica para descartar el síndrome HELLP. La ecografía se utiliza a menudo para evaluar el estado del feto, en concreto, la posible res-

Cuadro 33-1 Pruebas de laboratorio para evaluar a las pacientes hipertensas embarazadas

Proteínas en orina de 24 h o análisis de orina o muestra de orina aleatoria para determinar el índice proteínas/creatinina
Hemograma
Bioquímica sanguínea:
- Electrólitos
- Nitrógeno ureico en sangre
- Creatinina
- Ácido úrico
- Transaminasas
- Proteínas totales
- Calcio, magnesio

Ecografía/Doppler para evaluar la restricción del crecimiento

tricción del crecimiento y los signos de deterioro del flujo sanguíneo en la arteria umbilical.

Actualmente, no hay una prueba de laboratorio que por sí sola pueda proporcionar un diagnóstico fiable de preeclampsia. Algunas mujeres solicitan asistencia con la llamada *preeclampsia atípica,* sin hipertensión arterial ni proteinuria, y evolucionan a una enfermedad súbitamente grave.[69] La medición de los índices de proteínas angiógenas circulantes ayuda a distinguir la preeclampsia de la hipertensión arterial o la proteinuria por otras causas, como la diabetes o el lupus eritematoso sistémico.[70,71] Sin embargo, no todas las pacientes con preeclampsia tienen alteraciones de sFlt-1 y PlGF[72] y se desconoce si el subgrupo de pacientes con preeclampsia y concentraciones bajas de pacientes de sFlt-1 tiene alguna forma alternativa no angiógena de la enfermedad. También es posible que las mujeres con enfermedad vascular subyacente desarrollen signos y síntomas de preeclampsia con concentraciones relativamente bajas de sFlt-1.[73] En estudios prospectivos y estudios clínicos futuros se definirá la mejor forma de utilizar estas proteínas angiógenas como biomarcadores clínicos.

Tratamiento

Prevención

Las intervenciones que prevengan la preeclampsia pueden revolucionar la asistencia prenatal, pero aún no se han identificado. La prevención de la enfermedad puede requerir un conocimiento más completo de su etiología. La restricción de sodio o los diuréticos fueron en su tiempo estrategias populares, hasta que un metaanálisis demostró que no había diferencia en la incidencia de la enfermedad con esos tratamientos.[74] También se ha estudiado exhaustivamente la administración de ácido acetilsalicílico en dosis bajas para la prevención de la enfermedad. Con la administración de este tratamiento (ácido acetilsalicílico en dosis bajas de 60 a 100 mg/día) en muchos estudios aleatorizados y controlados con placebo de gran tamaño en los que se incluyeron más de 30.000 mujeres no se pudo demostrar la reducción de la incidencia de preeclampsia en mujeres nulíparas sanas o en mujeres de riesgo alto[5,75,76] pero en un metaanálisis de 27 estudios con más de 10.000 mujeres se encontró una reducción significativa de preeclampsia, hipertensión del embarazo, RCIU y parto pretérmino mediante la profilaxis con ácido acetilsalicílico en dosis bajas a partir de las 16 semanas, o antes en caso de riesgo alto de preeclampsia.[77] En un metaanálisis del Cochrane de 2007 sobre 59 estudios con más de 37.000 mujeres se encontró una reducción del riesgo del 17% de presentar preeclampsia con la utilización de fármacos antiagregantes, con una reducción significativa del riesgo absoluto en mujeres con riesgo alto de la enfermedad (número de casos que es necesario tratar [NNT] = 19) en comparación con las que tenían riesgo moderado (NNT = 119).[78] Debido a los datos contradictorios procedentes de estudios aleatorizados de gran tamaño y metaanálisis, la utilización del ácido acetilsalicílico para la prevención de la preeclampsia sigue siendo motivo de controversia.

En un estudio de pequeño tamaño se exploró el beneficio del suplemento de L-arginina en la dieta, un precursor del óxido nítrico, durante 10 o 12 semanas en mujeres gestantes con hipertensión crónica leve, y no se encontraron diferencias significativas en las complicaciones maternas y neonatales, aunque se asoció a una menor necesidad de medicamentos antihipertensivos.[79] El suplemento de vitamina C o E durante el embarazo tampoco redujo el riesgo de preeclampsia en mujeres nulíparas ni disminuyó el riesgo de RCIU o el riesgo de muerte u otros resultados graves de los neonatos.[80-82] El suplemento de calcio en la dieta tampoco redujo la incidencia de preeclampsia ni mejoró los resultados fetales.[83] Como la carencia de vitamina D puede ser un factor de riesgo de preeclampsia,[84] actualmente se están llevando a cabo estudios con ella. No disponemos de ningún tratamiento eficaz para prevenir la preeclampsia.

Tratamiento de la hipertensión arterial en el embarazo

Aunque el máximo riesgo para la paciente con hipertensión arterial crónica que se queda embarazada es el desarrollo de una preeclampsia superpuesta, no hay datos que hagan pensar en que el tratamiento farmacológico de la hipertensión leve pueda reducir la incidencia de preeclampsia. El tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial leve en las mujeres gestantes apenas incrementa la probabilidad de RCIU,[85] por lo tanto, el umbral para iniciar el tratamiento antihipertensivo es mayor en las mujeres gestantes que en la población general hipertensa y se recomienda cuando la PA materna sea mayor de 160/105 mmHg.[58] Una PAD mayor de 110 mmHg se ha asociado al aumento del riesgo de desprendimiento de la placenta y RCIU, y una PAS mayor de 160 mmHg aumenta el riesgo de hemorragia intracerebral materna. Los médicos aplicarán un umbral menor para iniciar la medicación antihipertensiva (>139/89 mmHg) en mujeres con daño preexistente de órganos diana por hipertensión arterial crónica y establecerán un objetivo también menor de PA.[86]

Se han realizado estudios multicéntricos aleatorizados y controlados de gran tamaño sobre el tratamiento antihipertensivo del embarazo. Las recomendaciones sobre la utilización de fármacos antihipertensivos en esta situación se resumen en la tabla 33-2. El inhibidor adrenérgico central metildopa sigue siendo un fármaco de elección muy utilizado debido a su largo historial de uso y a su seguridad aparente, por ejemplo, con datos de un estudio de 7,5 años de seguimiento de niños cuyas madres habían recibido el fármaco.[87] Los β-bloqueantes se han asociado a una mayor incidencia de restricción del crecimiento fetal en algunos estudios. Muchos médicos utilizan actualmente labetalol, un bloqueante α- y β-adrenérgico combinado,[88,89] ya que parece tener menos efectos adversos en el crecimiento fetal en comparación con el atenolol o el propanolol.[90] El nifedipino, que también se usa para inhibir el parto, es un antagonista del calcio de acción prolongada administrado por vía oral que muchos médicos utilizan para ajustar la PA materna. Todos los fármacos antihipertensivos principales pueden usarse con cautela,[91] con la excepción de los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (ECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) II, considerados ambos fármacos como categoría D en el embarazo ya que se asocian a disgenesia renal fetal o a muerte fetal cuando se usan en el segundo y tercer trimestre, y al aumento del riesgo de malformaciones CV y en el sistema nervioso central cuando se usan en el primer trimestre.[92] Debido a esta asociación, las mujeres en edad fértil que reciben inhibidores de la ECA o ARA deben cambiar a otra clase de fármacos antes de la concepción cuando se esté programando el embarazo. No disponemos de datos clínicos sobre la utilización de inhibidores de la renina como aliskirén (categoría D) durante el embarazo.

Las mujeres que necesitan medicación antihipertensiva después del parto pueden dar el pecho. Aunque los medicamentos antihipertensivos se excretan en la leche materna, las concentraciones del fármaco son bajas y se cree que confieren un riesgo también bajo, dados los beneficios de la lactancia materna. En opinión de la American Academy of Pediatrics, la mayoría de estos medicamentos (incluidos metildopa, labetalol, captopril, diltiacem, verapamilo, hidroclorotiacida e hidralacina) son compatibles con la lactancia materna. El atenolol debe usarse con cautela en madres que estén dando el pecho, dada la existencia de informes de casos de bradicardia en lactantes alimentados al pecho de madres que tomaban este fármaco.[93]

Tratamiento agudo de la hipertensión grave en el embarazo

El objetivo del tratamiento agudo de la hipertensión grave en el embarazo debe ser el descenso gradual de la PAS a menos de 160 mmHg y de la PAD a menos de 105 mmHg para prevenir las complicaciones cerebrovasculares y CV de la madre, a la vez que se mantiene el flujo sanguíneo uteroplacentario. Los medicamentos antihipertensivos utilizados durante el embarazo se exponen en la tabla 33-2. Para la hipertensión grave del embarazo se utilizan hidralacina y labetalol por vía intravenosa y nifedipino por vía oral. En un metaanálisis de 21 estudios en los que se comparó la hidralacina con el labetalol o el nifedipino para el tratamiento agudo de la hipertensión arterial en el embarazo se indicó el aumento del riesgo de hipotensión y oliguria en la madre, desprendimiento de placenta y puntuaciones de Apgar bajas con la hidralacina.[94] No debe utilizarse el labetalol en mujeres con asma, insuficiencia cardíaca congestiva o crisis simpáticas relacionadas con la utilización de cocaína o anfetaminas. Debe evitarse utilizar nitroprusiato sódico cuando sea posible, ya que genera iones de cianuro que pueden alcanzar concentraciones tóxicas y potencialmente letales para el feto.[95]

Las mujeres con preeclampsia ya establecida deben vigilarse muy estrechamente, ya sea como pacientes ingresadas o ambulatorias siguiendo un programa intensivo de monitorización a domicilio. También es esencial la monitorización fetal estricta para el seguimiento de la

TABLA 33-2 Medicamentos antihipertensivos en el embarazo

FÁRMACO*	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Metildopa (p.o.; B)	Datos de seguridad extensos	Duración de acción corta y administración dos o tres veces al día
Labetalol (i.v. o p.o.; C)	Parece ser seguro; se prefiere usar labetalol a otros β-bloqueantes debido al efecto beneficioso teórico de bloqueo α en el flujo sanguíneo uteroplacentario	Duración de acción corta y administración dos o tres veces al día
Nifedipino de acción prolongada (p.o.; C)	Parece ser seguro; disponible como un preparado de liberación lenta que permite la administración una vez al día	
Hidralacina (p.o. o i.v.; C)	Experiencia clínica amplia	Aumento del riesgo de hipotensión maternal y desprendimiento de placenta cuando se usa intensamente
Metoprolol (C)	Posibilidad de administración una vez al día utilizando una formulación de acción prolongada	Los datos de seguridad no son tan amplios como los de labetalol
Se deben evitar en general		
Diuréticos	Sin indicios claros de efectos fetales adversos	Pueden alterar la expansión del volumen plasmático asociada al embarazo
Atenolol		Puede deteriorar el crecimiento fetal
Nitroprusiato		Riesgo de envenenamiento fetal por cianuro si se usa durante >4 h
Contraindicados		
Inhibidores de la ECA		Anomalías fetales múltiples
Antagonistas del receptor de angiotensina		Riesgos similares a los de los inhibidores de la ECA

*La definición de la FDA para la utilización en el embarazo para cada fármaco se muestra entre paréntesis.
ECA, enzima conversora de angiotensina; *i.v.,* intravenosa; *p.o.,* vía oral.
Tomado de Maynard SE, Karumanchi SA, Thadhani R. Hypertension and kidney disease in pregnancy. En Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, et al, editors. *Brenner & Rector's the kidney,* ed 9, Philadelphia, Elsevier.

velocidad de crecimiento fetal y los niveles de líquido amniótico. Dependiendo de la edad gestacional y del estado de la madre, se valorará la pertinencia del parto prematuro si la PAS materna mantenida es mayor de 160 mmHg o la PAD es mayor de 105 mmHg, o si hay edema de retina o vasoespasmo y sensibilidad en el cuadrante superior derecho. En caso de enfermedad grave de la madre, el parto tiene lugar a menudo con el coste de la muerte fetal. Cuando se desarrolla preeclampsia al comienzo del tercer trimestre se intenta prolongar la gestación para permitir que el feto continúe creciendo y madurando, provocando el parto inmediatamente si se deteriora la salud de la madre o del feto. La inducción del parto es el tratamiento de elección cuando el embarazo se acerca a término, pero cuando la preeclampsia grave se desarrolla al comienzo de la gestación se valora su terminación. El tratamiento curativo de la preeclampsia requiere el alumbramiento de la placenta.[96]

Prevención y tratamiento de la eclampsia

Las complicaciones cerebrovasculares, incluidos el accidente cerebrovascular y la hemorragia cerebral, son responsables de la mayoría de las muertes relacionadas con la eclampsia.[97] Cuando una madre tiene una convulsión eclámptica, es frecuente encontrar bradicardia fetal secundaria al episodio de hipoxia transitorio, pero se resuelve si se mantienen las vías respiratorias permeables y se administra oxígeno a la madre. Las mujeres con preeclampsia o eclampsia graves reciben tratamiento profiláctico con sulfato de magnesio para prevenir el desarrollo o la recurrencia de las convulsiones.[96] Aunque este fármaco no se administra para tratar la hipertensión arterial, es el tratamiento de elección para prevenir la recurrencia de las convulsiones y es mejor que la fenitoína o el diacepam en la prevención de la eclampsia.[98-100] Antes de que se introdujera su uso en terapéutica en los años treinta, casi el 30% de las mujeres con eclampsia fallecían. El sulfato de magnesio tiene un margen de seguridad relativamente amplio, aunque puede provocar depresión respiratoria cuando son mayores de 8 mEq/l. Por lo tanto, es útil vigilar las concentraciones séricas de magnesio en las pacientes tratadas. El magnesio se elimina casi exclusivamente mediante excreción renal y las mujeres con insuficiencia renal pueden desarrollar hipermagnesemia. Asimismo, en general deben vigilarse la depresión respiratoria, la diuresis adecuada y las arritmias cardíacas mediante el electrocardiograma (ECG) en busca de signos de ensanchamiento del QRS o de prolongación del intervalo QT. Además, el sulfato de magnesio puede interferir con las contracciones uterinas y muchas pacientes que reciben sulfato de magnesio requieren oxitocina para acelerar el parto. El magnesio administrado a la madre atraviesa con prontitud la placenta hasta alcanzar el equilibrio con el suero fetal, y el recién nacido puede mostrarse deprimido al nacer si la hipermagnesemia es sustancial. Por último, es importante mencionar que hasta un tercio de los casos de eclampsia se presenta en el posparto, incluso hasta 6 semanas después del parto.[101] La profilaxis de las convulsiones con sulfato de magnesio continúa habitualmente durante al menos 24 h en el posparto.

Consecuencias para las enfermedades cardiovasculares en el futuro

En estudios epidemiológicos se han demostrado posibles consecuencias CV a largo plazo en las mujeres que presentan hipertensión arterial de nueva aparición en el embarazo. Se desarrollará hipertensión arterial o microalbuminuria en los 7 años siguientes a un embarazo complicado por la preeclampsia aproximadamente en el 20% de los casos[102] y más del 50% de las mujeres tendrá hipertensión arterial, un riesgo tres o cuatro veces mayor que el encontrado en mujeres sin preeclampsia, 14 años como media después de un embarazo complicado por la preeclampsia.[103] Tanto en el caso de preeclampsia como de hipertensión en el embarazo, el riesgo global a largo plazo de enfermedad CV y cerebrovascular es dos veces mayor que el de los controles de edad equiparable.[104,105] Las mujeres que tienen antecedente de preeclampsia pretérmino (<34 semanas) tienen un riesgo de muerte por enfermedades CV (ECV) aún mayor, entre cuatro y ocho veces el riesgo de las mujeres que tuvieron un embarazo normal.[103,106,107] La preeclampsia grave, la preeclampsia recurrente, la preeclampsia con parto pretérmino y la preeclampsia con RCIU son las afecciones que se asocian más intensamente a resultados adversos CV en el futuro. A partir de estos y otros datos, la American Heart Association ha reconocido la preeclampsia, la diabetes gestacional y la hipertensión inducida por el embarazo como factores de riesgo de ECV en mujeres.[108]

Muchos factores de riesgo CV (hipertensión arterial crónica, diabetes, obesidad, enfermedad renal y síndrome metabólico) son comunes tanto a la preeclampsia como a la ECV. Aproximadamente el 50% del riesgo elevado de hipertensión arterial en el futuro después de la preeclampsia puede explicarse por esos factores de riesgo compartidos,[109] por tanto, el embarazo puede verse como una prueba de esfuerzo fisiológica que puede poner de manifiesto un fenotipo subclínico de ECV.[110,111] No obstante, el aumento de la mortalidad CV a largo plazo está presente incluso en mujeres sanas sin factores de riesgo CV previos que desarrollen preeclampsia. En consecuencia, esta afección puede provocar algún daño vascular sutil o disfunción endotelial persistente que se asociarían al riesgo CV a largo plazo.

Los mecanismos que explican el aumento del riesgo de ECV en mujeres con antecedentes de preeclampsia aún no se conocen con detalle. Algunas de las anomalías observadas en el marco de la preeclampsia (o que preceden a su desarrollo, como la disfunción endotelial, la sensibilidad a la angiotensina II y la elevación de los factores antiangiógenos) persisten meses o años después de un embarazo preeclámpsico. Las mujeres con antecedentes de hipertensión arterial de nueva aparición en el embarazo presentan una mayor sensibilidad y aumento de la respuesta presora a la angiotensina II en infusión en el posparto.[112] Los marcadores de activación endotelial, incluidos VCAM-1 e ICAM-1, están elevados más de 15 años después de un embarazo complicado por preeclampsia, con independencia del IMC y del estado de tabaquismo.[113]

Aunque las concentraciones de sFlt-1 disminuyen después del alumbramiento de la placenta, un entorno antiangiógeno persistente puede predisponer a las mujeres a la ECV. En algunos estudios se ha demostrado que las concentraciones de sFlt-1 son mayores en mujeres con antecedentes de preeclampsia 18 meses como media después del parto, con independencia del IMC, de la PA y del hábito tabáquico.[114-116] El origen del sFlt-1 en mujeres no gestantes puede estar en las células mononucleadas de sangre periférica, ya que los monocitos de las mujeres con preeclampsia producen concentraciones de sFlt-1 más elevadas en comparación con los de los sujetos control.[117,118] Las alteraciones persistentes de las concentraciones de proteínas antiangiógenas pueden explicar tanto el riesgo elevado de ECV como el riesgo menor de neoplasias malignas[103] o el riesgo más alto de hipotiroidismo adquirido[119] en mujeres con antecedentes de preeclampsia. Las pacientes con nefropatía crónica (NC) o con antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular también tienen concentraciones elevadas de sFlt-1.[118] Además, las alteraciones mencionadas se correlacionan con la enfermedad de la íntima-media carotídea y con la progresión de la ateroesclerosis en sujetos hipertensos.[120] Recientemente, se han descrito las disfunciones vascular pulmonar y sistémica en los hijos pequeños de madres con preeclampsia, pero se desconocen los mecanismos responsables de esos fenotipos.[121]

Las mujeres con preeclampsia deben acudir para seguimiento ambulatorio después del alta hospitalaria para garantizar la normalización de la PA y evaluar las anomalías bioquímicas. Como la preeclampsia se resuelve con el alumbramiento de la placenta, habitualmente puede suspenderse el tratamiento antihipertensivo. En caso de hipertensión persistente es necesario mantener la reevaluación de la PA y el tratamiento adecuado. Aunque es bien sabido que las mujeres con antecedentes de preeclampsia tienen un riesgo de ECV mayor a largo plazo, se desconoce en qué medida contribuye la preeclampsia al desarrollo de ECV.[111]

Conclusiones

Ante la morbilidad que produce la hipertensión arterial en el embarazo tanto a corto como a largo plazo, es imperativo continuar investigando para comprender mejor la patogenia de la preeclampsia. Los medicamentos antihipertensivos no modifican la progresión a preeclampsia, pero disminuyen el riesgo materno de posibles episodios cerebrovasculares. La profilaxis anticonvulsiva con sulfato de magnesio es ahora el tratamiento de referencia y es mejor que la fenitoína o el diacepam en la prevención de las convulsiones recurrentes. En caso de empeoramiento de la preeclampsia, el alumbramiento de la placenta es la única opción curativa. Los antecedentes de preeclampsia o hipertensión en el embarazo comportan un riesgo de ECV a largo plazo, en especial cuando se asocian a parto pretérmino o restricción del crecimiento fetal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(1):S1-S22.
2. *World Health Report: Make Every Mother and Child Count*, Geneva, 2005, World Health Organization.
3. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension* 2008;52(5):818-827.
4. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *Am J Hypertens* 2008;21(5):521-526.
5. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1993;329(17):1213-1218.
6. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;97(4):533-538.
7. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)* 2009;24:147-158.
8. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med* 2001;344(12):867-872.
9. Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(3 Pt 2):965-972.
10. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *Br Med J* 2005;330(7491):565.
11. World Health Organization survey. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Proceedings. 2003.
12. Tubbergen P, Lachmeijer AM, Althuisius SM, et al. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparous women? *J Reprod Immunol* 1999;45(1):81-88.
13. Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2002;346(1):33-38.
14. Klonoff-Cohen HS, Savitz DA, Cefalo RC, McCann MF. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *JAMA* 1989;262(22):3143-3147.
15. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, et al. Surgically obtained sperm and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Lancet* 2002;359(9307):673-674.
16. Yogev Y, Chen R, Hod M, for the HAPO Study Cooperative Research Group: et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(3):255.e1-255.e7.
17. Wolf M, Kettyle E, Sandler L, et al. Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation. *Obstet Gynecol* 2001;98(5 Pt 1):757-762.
18. Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizan JM, Kafury-Goeta AC. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(4):1026-1035.
19. England LJ, Levine RJ, Qian C, et al. Smoking before pregnancy and risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(5):1035-1040.
20. Matsuo K, Kooshesh S, Dinc M, et al. Late postpartum eclampsia: report of two cases managed by uterine curettage and review of the literature. *Am J Perinatol* 2007;24(4):257-266.
21. Salafia CM, Pezzullo JC, Lopez-Zeno JA, et al. Placental pathologic features of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(4):1097-1105.
22. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993;91(3):950-960.
23. North RA, Ferrier C, Long D, Townend K, Kincaid-Smith P. Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 1994;83(3):378-386.
24. Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(22):10705-10709.
25. Sibai BM, Gordon T, Thom E, et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(2 Pt 1):642-648.
26. McKeeman GC, Ardill JE, Caldwell CM, Hunter AJ, McClure N. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(4):1240-1246.
27. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350(7):672-683.
28. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(6):1541-1547, discussion 1547-1550.
29. Conrad KP, Jeyabalan A, Danielson LA, Kerchner LJ, Novak J. Role of relaxin in maternal renal vasodilation of pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1041:147-154.
30. Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(8):2281-2284.
31. Hirtenlehner K, Pollheimer J, Lichtenberger C, et al. Elevated serum concentrations of the angiogenesis inhibitor endostatin in preeclamptic women. *J Soc Gynecol Investig* 2003;10(7):412-417.
32. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355(10):992-1005.
33. Roque H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczynski E, Lockwood CJ. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2004;91(2):290-295.
34. Maharaj AS, Walshe TE, Saint-Geniez M, et al. VEGF and TGF-beta are required for the maintenance of the choroid plexus and ependyma. *J Exp Med* 2008;205(2):491-501.
35. Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 1973;52(11):2682-2689.
36. Wallukat G, Homuth V, Fischer T, et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest* 1999;103(7):945-952.
37. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med* 2008;14(8):855-862.
38. Makris A, Thornton C, Thompson J, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int* 2007;71(10):977-984.
39. Granger JP, LaMarca BB, Cockrell K, et al. Reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model for studying cardiovascular-renal dysfunction in response to placental ischemia. *Methods Mol Med* 2006;122:383-392.
40. Rajakumar A, Brandon HM, Daftary A, Ness R, Conrad KP. Evidence for the functional activity of hypoxia-inducible transcription factors overexpressed in preeclamptic placentae. *Placenta* 2004;25(10):763-769.

41. Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology* 2004;145(11):4838-4845.
42. Finnerty FA Jr, Buchholz JH, Guillaudeu RL. The blood volumes and plasma protein during levarterenol-induced hypertension. *J Clin Invest* 1958;37(3):425-429.
43. Baylis C. The mechanism of the increase in glomerular filtration rate in the twelve-day pregnant rat. *J Physiol* 1980;305:405-414.
44. Wimalasundera RC, Larbalestier N, Smith JH, et al. Pre-eclampsia, antiretroviral therapy, and immune reconstitution. *Lancet* 2002;360(9340):1152-1154.
45. Hladunewich MA, Derby GC, Lafayette RA, et al. Effect of L-arginine therapy on the glomerular injury of preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;107(4):886-895.
46. Fiore G, Florio P, Micheli L, et al. Endothelin-1 triggers placental oxidative stress pathways: putative role in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):4205-4210.
47. Goodman RP, Killam AP, Brash AR, Branch RA. Prostacyclin production during pregnancy: comparison of production during normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142(7):817-822.
48. Fitzgerald DJ, Entman SS, Mulloy K, FitzGerald GA. Decreased prostacyclin biosynthesis preceding the clinical manifestation of pregnancy-induced hypertension. *Circulation* 1987;75(5):956-963.
49. Staff AC, Berge L, Haugen G, et al. Dietary supplementation with L-arginine or placebo in women with pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(1):103-107.
50. Battistini B, Dussault P. The many aspects of endothelins in ischemia-reperfusion injury: emergence of a key mediator. *J Invest Surg* 1998;11(5):297-313.
51. Schiff E, Ben-Baruch G, Peleg E, et al. Immunoreactive circulating endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(2):624-628.
52. Scalera F, Schlembach D, Beinder E. Production of vasoactive substances by human umbilical vein endothelial cells after incubation with serum from preeclamptic patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;99(2):172-178.
53. Greenberg SG, Baker RS, Yang D, Clark KE. Effects of continuous infusion of endothelin-1 in pregnant sheep. *Hypertension* 1997;30(6):1585-1590.
54. Walsh SW, Vaughan JE, Wang Y, Roberts LJ 2nd. Placental isoprostane is significantly increased in preeclampsia. *Faseb J* 2000;14(10):1289-1296.
55. Rey E, Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(2):410-416.
56. Ananth CV, Savitz DA, Williams MA. Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996;88(2):309-318.
57. Tuuli MG, Rampersad R, Stamilio D, Macones G, Odibo AO. Perinatal outcomes in women with preeclampsia and superimposed preeclampsia: do they differ? *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6):508.
58. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(5 Pt 1):1691-1712.
59. Zhang J, Villar J, Sun W, et al. Blood pressure dynamics during pregnancy and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(2):162, e1-e6.
60. Hansen AR, Barnes CM, Folkman J, McElrath TF. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2010;156(4):532-536.
61. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365(9461):785-799.
62. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(4):1000-1006.
63. Sibai BM. Biomarker for hypertension-preeclampsia: are we close yet? *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(1):1-2.
64. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334(8):494-500.
65. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, et al. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology* 2000;217(2):371-376.
66. Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 2006;113(4):369-378.
67. Lim KH, Friedman SA, Ecker JL, Kao L, Kilpatrick SJ. The clinical utility of serum uric acid measurements in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(5):1067-1071.
68. Thangaratinam S, Coomarasamy A, O'Mahony F, et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BMC Med* 2009;7:10.
69. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(5):481, e1-e7.
70. Qazi U, Lam C, Karumanchi SA, Petri M. Soluble Fms-like tyrosine kinase associated with preeclampsia in pregnancy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35(4):631-634.
71. Cohen A, Lim KH, Lee Y, et al. Circulating levels of the antiangiogenic marker soluble FMS-like tyrosine kinase 1 are elevated in women with pregestational diabetes and preeclampsia: angiogenic markers in preeclampsia and preexisting diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(2):375-377.
72. Powers RW, Roberts JM, Cooper KM, et al. Maternal serum soluble fms-like tyrosine kinase 1 concentrations are not increased in early pregnancy and decrease more slowly postpartum in women who develop preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(1):185-191.
73. Levine RJ, Qian C, Maynard SE, et al. Serum sFlt1 concentration during preeclampsia and mid trimester blood pressure in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(4):1034-1041.
74. Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290(6461):17-23.
75. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994;343(8898):619-629.
76. Caritis S, Sibai B, Hauth J, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998;338(11):701-705.
77. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116(2 Pt 1):402-414.
78. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*2007(2): CD004659.
79. Neri I, Monari F, Sgarbi L, et al. L-arginine supplementation in women with chronic hypertension: impact on blood pressure and maternal and neonatal complications. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(12):1456-1460.
80. Neithardt AB, Dooley SL, Borensztajn J. Prediction of 24-hour protein excretion in pregnancy with a single voided urine protein-to-creatinine ratio. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(5):883-886.
81. Briley AL, Poston L, Shennan AH. Vitamins C and E and the prevention of preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355(10):1065-1066, author reply 1066.
82. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2006;367(9517):1145-1154.
83. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997;337(2):69-76.
84. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3517-3522.
85. Nakhai-Pour HR, Rey E, Bérard A. Antihypertensive medication use during pregnancy and the risk of major congenital malformations or small-for-gestational-age newborns. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2010;89(2):147-154.
86. Magee LA, von Dadelszen P. The management of severe hypertension. *Semin Perinatol* 2009;33(3):138-142.
87. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982;1(8273):647-649.
88. Villar J, Abalos E, Nardin JM, Merialdi M, Carroli G. Strategies to prevent and treat preeclampsia: evidence from randomized controlled trials. *Semin Nephrol* 2004;24(6):607-615.
89. Podymow T, August P, Umans JG. Antihypertensive therapy in pregnancy. *Semin Nephrol* 2004;24(6):616-625.
90. Lardoux H, Gerard J, Blazquez G, Chouty F, Flouvat B. Hypertension in pregnancy: evaluation of two beta blockers atenolol and labetalol. *Eur Heart J* 1983;4(Suppl G):35-40.
91. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*2007(1): CD002252.
92. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354(23):2443-2451.
93. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108(3):776-789.
94. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *Br Med J* 2003;327(7421):955-960.
95. Sass N, Itamoto CH, Silva MP, Torloni MR, Atallah AN. Does sodium nitroprusside kill babies? A systematic review. *Sao Paulo Med J* 2007;125(2):108-111.
96. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002;99(1):159-167.
97. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;105(2):402-410.
98. Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359(9321):1877-1890.
99. Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*2003(4): CD000128.
100. Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 1995;333(4):201-205.
101. Gorton E, Whitfield HN. Renal calculi in pregnancy. *Br J Urol* 1997;80(Suppl 1):4-9.
102. Lyons HA. Centrally acting hormones and respiration. *Pharmacol Ther B* 1976;2(4):743-751.
103. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2007;335(7627):974.
104. Buhling KJ, Elze L, Henrich W, et al. The usefulness of glycosuria and the influence of maternal blood pressure in screening for gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113(2):145-148.
105. Davison JM, Shiells EA, Philips PR, Lindheimer MD. Influence of humoral and volume factors on altered osmoregulation of normal human pregnancy. *Am J Physiol* 1990;258(4 Pt 2):F900-F907.
106. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, et al. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009;53(6):944-951.
107. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2005;366(9499):1797-1803.
108. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(11):1243-1262.
109. Romundstad PR, Magnussen EB, Smith GD, Vatten LJ. Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: common antecedents? *Circulation* 2010;122(6):579-584.
110. Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *Br Med J* 2002;325(7356):157-160.
111. Rich-Edwards JW, McElrath TF, Karumanchi SA, Seely EW. Breathing life into the lifecourse approach: pregnancy history and cardiovascular disease in women. *Hypertension* 2010;56(3):331-334.
112. Saxena AR, Karumanchi SA, Brown NJ, et al. Increased sensitivity to angiotensin II is present postpartum in women with a history of hypertensive pregnancy. *Hypertension* 2010;55(5):1239-1245.
113. Sattar N, Ramsay J, Crawford L, Cheyne H, Greer IA. Classic and novel risk factor parameters in women with a history of preeclampsia. *Hypertension* 2003;42(1):39-42.
114. Wolf M, Hubel CA, Lam C, et al. Preeclampsia and future cardiovascular disease: potential role of altered angiogenesis and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(12):6239-6243.
115. Germain AM, Romanik MC, Guerra I, et al. Endothelial dysfunction: a link among preeclampsia, recurrent pregnancy loss, and future cardiovascular events? *Hypertension* 2007;49(1):90-95.
116. Saxena AR, Karumanchi SA, Brown NJ, et al. Increased sensitivity to angiotensin II is present postpartum in women with a history of hypertensive pregnancy. *Hypertension* 2010;55(5):1239-1245.
117. Rajakumar A, Michael HM, Rajakumar PA, et al. Extra-placental expression of vascular endothelial growth factor receptor-1, (Flt-1) and soluble Flt-1 (sFlt-1), by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in normotensive and preeclamptic pregnant women. *Placenta* 2005;26(7):563-573.
118. Di Marco GS, Reuter S, Hillebrand U, et al. The soluble VEGF receptor sFlt1 contributes to endothelial dysfunction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(10):2235-2245.
119. Levine RJ, Vatten LJ, Horowitz GL, et al. Pre-eclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase 1, and the risk of reduced thyroid function: nested case-control and population based study. *Br Med J* 2009;339:b4336.



120. Shin S, Lee SH, Park S, et al. Soluble Fms-like tyrosine kinase-1 and the progression of carotid intima-media thickness. *Circ J* 2010;74(10):2211-2215.
121. Jayet PY, Rimoldi SF, Stuber T, et al. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia. *Circulation* 2010;122(5):488-494.
122. Mostello D, Catlin TK, Roman L, Holcomb WL Jr, Leet T. Preeclampsia in the parous woman: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(2):425-429.
123. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA* 1991;266(2):237-241.
124. Zetterstrom K, Lindeberg SN, Haglund B, Hanson U. Maternal complications in women with chronic hypertension: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(5):419-424.
125. Palmer SK, Moore LG, Young D, et al. Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(5):1161-1168.
126. Krotz S, Fajardo J, Ghandi S, Patel A, Keith LG. Hypertensive disease in twin pregnancies: a review. *Twin Res* 2002;5(1):8-14.
127. Ness RB, Markovic N, Bass D, Harger G, Roberts JM. Family history of hypertension, heart disease, and stroke among women who develop hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;102(6): 1366-1371.
128. Clowse MEB, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(2):127.
129. Weiss JL, Malone FD, Emig D, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate—a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(4):1091-1097.
130. DeVader SR, Neeley HL, Myles TD, Leet TL. Evaluation of gestational weight gain guidelines for women with normal prepregnancy body mass index. *Obstet Gynecol* 2007;110(4):745-751.

CAPÍTULO 34 Tratamiento de la hipertensión arterial en niños y adolescentes

Joseph T. Flynn y Bonita E. Falkner

Perspectiva general

La hipertensión arterial puede presentarse en cualquier momento durante la infancia, desde el período de recién nacido hasta la adolescencia. Cada día se identifican más casos de hipertensión arterial en los niños, ya que la medición de la presión arterial (PA) en ellos se ha convertido en una práctica habitual durante las visitas a la consulta, y también como consecuencia del aumento de las tasas de obesidad infantil. La prevalencia de la hipertensión arterial en niños y adolescentes asintomáticos es cercana al 3,5%,[1,2] con tasas mayores si son obesos. Por tanto, la hipertensión arterial es un problema de salud crónico frecuente en la infancia. Como la detección de las causas secundarias de la hipertensión arterial es más frecuente en los niños hipertensos que en los adultos, la forma de evaluar la hipertensión arterial es distinta en ambos grupos de edad. La hipertensión infantil también presenta algunas analogías como la que se observa en los adultos. Los niños con hipertensión primaria o esencial tienen los mismos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (CV) que los adultos y se benefician de las intervenciones que controlan la PA. Los factores clínicos que son importantes para tomar decisiones terapéuticas en niños y adolescentes hipertensos son: 1) si la hipertensión es primaria o secundaria a una causa subyacente; 2) si hay otros factores de riesgo o enfermedades CV asociados, y 3) si hay lesión evidente de órganos diana.

Definiciones de la presión arterial alta en niños

El umbral de PA que se considera elevado en un niño varía en función de la edad y del tamaño corporal. La *hipertensión arterial* se define como la media de la PA sistólica o diastólica en el percentil 95 o superior para el sexo, la edad y la estatura en tres o más ocasiones.[3] En las tablas 34-1 y 34-2 se pueden consultar los percentiles de PA de referencia en niños. En las personas de 18 años o mayores se deben seguir las recomendaciones del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC), que define la *hipertensión arterial* como una lectura de PA mayor de 140/90 mmHg en dos o más visitas a la consulta.[4]

La *prehipertensión arterial* en los niños se define como una PA sistólica o diastólica media en el percentil 90 o superior pero inferior al percentil 95 para el sexo, la edad y la estatura. La PA *normal* se define como una PA media inferior al percentil 90. La definición de *prehipertensión arterial* es la misma en adolescentes y en adultos, es decir, una lectura de PA mayor de 120/80 mmHg, ya que el percentil 90 de la PA sistólica y diastólica es mayor en los jóvenes de ambos sexos de 12 años de edad que el umbral de prehipertensión arterial de 120/80 mmHg en los adultos.[3] La intensidad de la hipertensión arterial debe estadificarse en todos los niños y adolescentes cuando se establece el diagnóstico de la hipertensión (tabla 34-3). La estadificación de la intensidad de la hipertensión arterial resulta útil para orientar la evaluación y el tratamiento en el futuro. En la figura 34-1 se incluye un algoritmo que resume las recomendaciones de control, evaluación y tratamiento de la PA en niños con prehipertensión e hipertensión arterial con y sin obesidad.

Confirmación de la elevación de la presión arterial

La PA en la infancia es más lábil que en los adultos, e incluso los niños con causas secundarias de hipertensión presentan una variabilidad significativa de las lecturas obtenidas en la consulta, siendo habitual observar el fenómeno de regresión a la media. Por tanto, es muy importante confirmar que la PA del niño está realmente elevada antes de establecer el diagnóstico de hipertensión, embarcarse en una evaluación diagnóstica o valorar el tratamiento farmacológico. Un primer paso necesario para verificar el diagnóstico de la hipertensión arterial es cerciorarse de que la PA se está midiendo correctamente. El National High Blood Pressure Education Program Working Group recomienda la auscultación como método preferido de medición de la PA en los jóvenes. En concreto, esta organización afirma específicamente que las lecturas elevadas obtenidas con dispositivos oscilométricos deben repetirse mediante auscultación.[3] Los datos procedentes de consultas de hipertensión pediátrica demuestran que las lecturas de PA obtenidas con dispositivos oscilométricos no siempre concuerdan con las mediciones obtenidas mediante la auscultación[5] y confirman las recomendaciones del mencionado grupo de trabajo. En los niños, las dimensiones del manguito de PA deben ser adecuadas para el tamaño del niño, a fin de garantizar una lectura precisa. La vejiga del manguito debe rodear del 80 al 100% del perímetro del brazo, o la lectura obtenida estará falsamente elevada. Paralelamente al desarrollo de la epidemia de obesidad en la infancia, el tamaño del brazo de los niños también ha aumentado y cada vez más adolescentes necesitan manguitos grandes para adultos o para el muslo con el fin de obtener una lectura precisa de la PA.[6] También es necesario obtener varias mediciones de la PA en la consulta en los niños derivados para evaluar la sospecha de hipertensión arterial y verificar el diagnóstico.[7] La monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) es muy útil para confirmar la hipertensión arterial e identificar a los pacientes con hipertensión de «bata blanca».[8]

Hipertensión primaria frente a hipertensión secundaria en la infancia

Los niños pequeños tienen más probabilidades de tener hipertensión secundaria, mientras que en los adolescentes la hipertensión primaria es la causa en la mayoría de los casos.[9] Las enfermedades renales son las causas más frecuentes de hipertensión secundaria en niños asintomáticos. La prevalencia de antecedentes familiares de hipertensión arterial en niños y adolescentes con hipertensión primaria es mayor del 80%.[9] La obesidad es más frecuente entre pacientes pediátricos con hipertensión primaria que en los que tienen hipertensión secundaria, y se asocia a una edad de inicio menor de la hipertensión con independencia de los antecedentes familiares.[10]

La evaluación del niño o adolescente hipertenso comienza con una anamnesis y una exploración física exhaustivas. En la tabla 34-4 se mencionan los resultados de la anamnesis y la exploración que indican la presencia de hipertensión secundaria en niños. La anamnesis debe incluir preguntas sobre la utilización de medicamentos de venta con o sin receta y sobre el consumo de drogas, ya que muchas sustancias que utilizan los adolescentes pueden causar o reagudizar la hipertensión arterial y complican el tratamiento. En la tabla 34-5 puede verse una relación de esas sustancias.

El texto continúa en la pág. 533

TABLA 34-1 Valores de PA sistólica en niños según la edad y el percentil de la estatura

EDAD (AÑOS)	PERCENTIL DE PA	PA SISTÓLICA (mmHg) PERCENTIL DE ESTATURA							PA DIASTÓLICA (mmHg) PERCENTIL DE ESTATURA						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	50	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	50	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93

TABLA 34-1 Valores de PA sistólica en niños según la edad y el percentil de la estatura *(cont.)*

EDAD (AÑOS)	PERCENTIL DE PA	PA SISTÓLICA (mmHg) PERCENTIL DE ESTATURA							PA DIASTÓLICA (mmHg) PERCENTIL DE ESTATURA						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
16	50	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

PA, presión arterial.

TABLA 34-2 Valores de PA sistólica en niñas según la edad y el percentil de la estatura

EDAD (AÑOS)	PERCENTIL DE PA	PA SISTÓLICA (mmHg) PERCENTIL DE ESTATURA							PA DIASTÓLICA (mmHg) PERCENTIL DE ESTATURA						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	50	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	50	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89

(Continúa)

TABLA 34-2 Valores de PA sistólica en niñas según la edad y el percentil de la estatura *(cont.)*

EDAD (AÑOS)	PERCENTIL DE PA	PA SISTÓLICA (mmHg) PERCENTIL DE ESTATURA							PA DIASTÓLICA (mmHg) PERCENTIL DE ESTATURA						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
12	50	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

PA, presión arterial.

Mida la PA y la estatura y calcule el IMC
*Determine la categoría de PA en cuanto a sexo, edad y estatura**

Hipertensión en estadio 2*
Hipertensión en estadio 1*
Prehipertensión*
Normotensión*

Repita la medición de la PA *En tres visitas*
90-<95% o 120/80 mmHg
Cambios en el estilo de vida terapéuticos
<90%
Educación sobre estilo de vida cardiosaludable† *para la familia*
≥95%
90-<95% o 120/80 mmHg

Estudio diagnóstico Incluye evaluación de lesión de órganos diana‡
Estudio diagnóstico Incluye evaluación de lesión de órganos diana‡
Repetición de la medición de la PA *en 6 meses*

Hipertensión secundaria o hipertensión primaria
Hipertensión secundaria
Hipertensión primaria

Considere la derivación *a un profesional con experiencia en hipertensión pediátrica*
Tx de causas específicas
Cambios en el estilo de vida terapéuticos†
Considere el estudio diagnóstico y la evaluación de lesión de órganos diana *en caso de sobrepeso o enfermedades concurrentes*

IMC normal
Sobrepeso
≥95%
IMC normal
Sobrepeso
IMC normal
Sobrepeso

Tx farmacológico
Reducción de peso y Tx farmacológico
Tx farmacológico‡
Aún ≥95%
Reducción de peso
Control cada 6 meses
Reducción de peso

FIGURA 34-1 Algoritmo para orientar la evaluación y el tratamiento de la prehipertensión y la hipertensión de estadios 1 y 2. *Véanse las tablas 34-1 a 34-5 para consultar la clasificación de la presión arterial. †Modificación de la dieta y la actividad física. ‡En niños y adolescentes con hipertensión de estadios 1 y 2 se ha de realizar una ecografía para evaluar la lesión de órganos diana. Considere también la ecografía en niños con diabetes u otros factores de riesgo. *IMC,* índice de masa corporal; *PA,* presión arterial; *Tx,* tratamiento.

TABLA 34-3 Clasificación de la hipertensión arterial en pacientes pediátricos

CLASIFICACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL	NIÑOS Y ADOLESCENTES < 18 AÑOS	ADOLESCENTES ≥ 18 AÑOS
Normal	PAS y PAD < percentil 90	PAS < 120 mmHg y PAD < 80 mmHg
Prehipertensión arterial	PAS o PAD percentil 90-95 o PA > 120/80 incluso si < percentil 90	PAS 120 a 139 mmHg o PAD 80 a 89 mmHg
Hipertensión en estadio 1	PAS o PAD ≥ percentil 95-99 + 5 mmHg	PAS 140 a 159 mmHg o PAD 90 a 99 mmHg
Hipertensión en estadio 2	PAS o PAD > percentil 99 + 5 mmHg	PAS ≥ 160 mmHg o PAD ≥ 100 mmHg

PAD, presión arterial diastólica; *PAS,* presión arterial sistólica.
Modificado de National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2 Suppl 4):555-576; y Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-2572.

TABLA 34-4 Resultados de la anamnesis y la exploración física que indican la presencia de una hipertensión secundaria

RESULTADO	INDICA
Presente en la anamnesis	
Diagnóstico o síntomas de IVU	Nefropatía por reflujo
Dolor articular, erupción cutánea, fiebre	Vasculitis, LES
Inicio brusco de hematuria macroscópica	Glomerulonefritis, trombosis venosa renal
Traumatismo renal	Infarto renal, estenosis de la arteria renal
Radiación abdominal	Nefritis por radiación, estenosis de la arteria renal
Trasplante renal	Estenosis de la arteria renal del trasplante
Pubertad precoz	Trastorno suprarrenal
Calambres musculares, estreñimiento	Hiperaldosteronismo
Sudoración excesiva, cefalea, palidez y/o sofocos	Feocromocitoma
Consumo de drogas	Hipertensión inducida por drogas
Presente en la exploración	
PA > 140/100 mmHg a cualquier edad	Hipertensión secundaria
PA en la pierna < PA en el brazo	Coartación aórtica
Problemas de crecimiento, palidez	Nefropatía crónica
Síndrome de Turner	Coartación aórtica
Manchas café con leche	Estenosis de la arteria renal
Pulsos en piernas retrasados	Coartación aórtica
Pubertad precoz	Trastorno suprarrenal
Soplos en el abdomen	Estenosis de la arteria renal
Edema	Enfermedad renal
Sudoración excesiva	Feocromocitoma
Pigmentación excesiva	Trastorno suprarrenal
Estrías en varones	Hipertensión inducida por fármacos

IVU, infección de vías urinarias; *LES,* lupus eritematoso sistémico; *PA,* presión arterial.

Los pacientes pediátricos con hipertensión confirmada deben someterse a una evaluación diagnóstica adaptada a sus circunstancias para confirmar o excluir las causas secundarias e identificar otros factores de riesgo CV.[3] En varias publicaciones se confirma la detección frecuente de la dislipemia en niños y adolescentes con PA alta, en especial entre los que son obesos.[11,12] El patrón típico consiste en un colesterol total normal o ligeramente elevado con hipocolesterolemia en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos elevados. Este patrón es parecido al patrón de dislipemia que se encuentra en la diabetes tipo 2

TABLA 34-5 Sustancias que pueden elevar la presión arterial en la infancia

MEDICAMENTOS DE PRESCRIPCIÓN	MEDICAMENTOS DE VENTA SIN RECETA	OTROS
Inhibidores de la calcineurina (p. ej., ciclosporina, tacrolimús)	Cafeína	Cocaína
Inhibidores de la COX-2 (p. ej., celecoxib, otros)	Efedrina	DHEA
Eritropoyetina	Fármacos antiinflamatorios no esteroideos*	Etanol
Glucocorticoides	Seudoefedrina	Metales pesados (plomo, mercurio)
Medicamentos para la migraña (p. ej., ergotamina, sumatriptán)		Hierbas medicinales (p. ej., efedra, *Glycyrrhiza*)
Anticonceptivos orales		MDMA (éxtasis)
Fenilpropanolamina		Tabaco
Seudoefedrina		
Medicamentos estimulantes* (p. ej., dexedrina, metilfenidato, derivados de anfetaminas)		
Antidepresivos tricíclicos*		

*Eleva la presión arterial con relativa poca frecuencia en comparación con las demás sustancias de la tabla.
COX, ciclooxigenasa; *DHEA,* deshidroepiandrosterona; *MDMA,* 3,4-metilendioxi-N-metilanfetamina.

y puede reflejar un componente de resistencia a la insulina, incluso en pacientes no obesos con hipertensión arterial. La tolerancia a la glucosa también puede estar alterada en los adolescentes obesos con hipertensión. En conjunto, estos datos son compatibles con un síndrome metabólico.[12] La identificación de varios factores de riesgo CV en niños o adolescentes indica un riesgo mayor de enfermedad CV prematura y aboga por un tratamiento más intensivo.

El daño de órganos diana en los niños hipertensos es indicación para el empleo de medicamentos antihipertensivos.[3] La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es el efecto de la hipertensión en órganos diana que se detecta con mayor facilidad en los adolescentes. La prevalencia de HVI en niños y adolescentes hipertensos puede llegar hasta el 30 o el 40% cuando se confirma mediante ecocardiografía y se aplican los criterios pediátricos.[13,14] Aunque los efectos negativos de la HVI que se ven en los adultos, como la muerte súbita cardíaca, no se han demostrado en los niños hipertensos, la HVI es un hallazgo importante que indica la necesidad de tratamiento para controlar la PA y de monitorización para prevenir la progresión de la hipertrofia. La ecocardiografía, más que la electrocardiografía (ECG), es el método preferido para detectar la HVI tanto en adolescentes como en niños. La masa ventricular izquierda debe clasificarse en función de la estatura para corregir según la edad y los efectos de la obesidad.[3]

En la población de niños y adolescentes se han investigado los efectos de la PA alta en otros órganos diana. En esos estudios se describe la asociación entre el tamaño de las arteriolas de la retina y el nivel de PA en niños sanos,[15] mientras que en algunos niños y adolescentes hipertensos se ve el aumento del grosor íntima-media carotídea (GIMC),[16,17] microalbuminuria,[18,19] y defectos neurocognitivos sutiles, en especial en el dominio de la función ejecutiva.[20,21] No obstante, necesitamos más datos antes de poder recomendar el empleo clínico rutinario del estudio de imagen de la carótida, la determinación de microalbuminuria en orina y la evaluación neurocognitiva en los más jóvenes.

Abordaje terapéutico

ABORDAJES NO FARMACOLÓGICOS

La pérdida de peso, el ejercicio aeróbico y las modificaciones dietéticas reducen la PA en niños y adolescentes y se consideran el tratamiento principal de la hipertensión,[3] en especial en los casos relacionados con la obesidad. En estudios en niños obesos se ha demostrado que una pérdida de peso, aunque sea poco importante, no solo disminuye la PA, sino que también mejora otros factores de riesgo CV como la dislipemia y la resistencia a la insulina.[22,23] Si bien es difícil hacer que los niños obesos pierdan peso, y no es frecuente tener éxito, la identificación de una complicación médica de la obesidad, como la hipertensión arterial, aporta la motivación necesaria a los pacientes y sus familias para que realicen las modificaciones pertinentes del estilo de vida. En este contexto, se valorará recomendar intervenciones familiares porque son las que obtienen un éxito razonable a largo plazo.[24]

En el tratamiento de la hipertensión arterial de los jóvenes se incluyen normalmente formas aerobias de ejercicio. Muchos niños ya participan en una o más actividades adecuadas, y es posible que solo necesiten aumentar su frecuencia o intensidad. El aumento de la actividad física tiene un beneficio claro tanto en el control del peso como en la mejoría de la resistencia a la insulina, la función endotelial y otros factores de riesgo aterógenos.[25] La combinación del aumento de la actividad física y la mejora de la forma física junto al descenso de la grasa corporal pueden frustrar el desarrollo de la diabetes tipo 2 en los casos de riesgo. Como mínimo, es necesario restringir el tiempo de actividades sedentarias, como mirar la televisión, a menos de 2 h al día.[26]

Cuando se deja de hacer ejercicio regular, la PA vuelve a aumentar hasta los valores previos al ejercicio, es más, es poco probable que la PA se controle solo con ejercicio, y deberá combinarse con cambios en la dieta para obtener los mejores resultados en la reducción de la PA y el control del peso. La combinación de cambios en la dieta y el entrenamiento para el ejercicio también puede mejorar la función vascular.[26]

La modificación de la dieta ha sido objeto de interés para el tratamiento y la prevención de la hipertensión arterial en niños y adolescentes. Los nutrientes estudiados han sido los más evidentes, como sodio, potasio y calcio, y otros como el folato, la cafeína y otras sustancias. La ingesta habitual de sodio en la dieta de la mayoría de los niños y adolescentes en EE. UU. es mucho mayor que las necesidades nutricionales, debido, principalmente, al consumo de alimentos preparados y comida basura. Los resultados de los estudios que han analizado los efectos del descenso de la ingesta de sodio en la PA no son tan evidentes en los niños como lo han sido en los adultos, aunque en un metaanálisis de 10 estudios independientes que investigaron el efecto de la modificación de la ingesta de sodio en la PA en niños se encontró que la reducción del 54% de la ingesta de sodio se asoció a una reducción de 2,47 mmHg de la PA sistólica.[27] La ingesta alta de sal aumenta la sed[27,28] y se ha relacionado la ingesta alta de sodio en las dietas de los niños con la epidemia de obesidad a través del aumento del consumo de bebidas azucaradas.[28,29] Estos resultados indican que la limitación de la ingesta de sodio en la dieta puede tener una función importante en el tratamiento de los adolescentes obesos con hipertensión arterial.

Otros nutrientes que se han estudiado en pacientes con hipertensión arterial son potasio y calcio, dos sustancias que tienen efectos antihipertensivos. En un estudio sobre el suplemento de potasio y calcio durante 2 años en niños chinos hipertensos sensibles a la sal se demostró que esta combinación reducía significativamente la PA sistólica,[30] un dato que indica que la dieta baja en sodio y enriquecida en potasio y calcio puede ser más eficaz en el tratamiento de la hipertensión arterial que una dieta en la que solo se restrinja la ingesta de sodio. Un ejemplo de esta dieta es la llamada Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), que contiene una gran cantidad de frutas, verduras y productos lácteos bajos en grasa. Esta dieta reduce la PA en adultos con hipertensión arterial, incluso en los que reciben medicamentos antihipertensivos.[31] En un estudio piloto reciente se demostró que el plan de alimentación DASH también puede reducir la PA en niños y adolescentes con elevación poco importante de la PA (percentil > 90)[32] y parece lógico aplicar la dieta DASH adaptada a los niños y adolescentes para el tratamiento de la hipertensión de la infancia, ya que incorpora una ingesta mayor de fibra y de otros micronutrientes y menos grasa saturada, aportando otros beneficios ante la presencia frecuente de dislipemia en adolescentes hipertensos.

En general, se recomienda utilizar abordajes no farmacológicos como tratamiento de primera línea para la hipertensión en jóvenes, en especial si son obesos. Para que sean más eficaces, estas medidas deben administrarse de forma sistemática, implicando a toda la familia y proporcionando apoyo a largo plazo. Y deben implantarse incluso en presencia de una indicación para comenzar a administrar medicamentos antihipertensivos, ya que el éxito de las intervenciones del estilo de vida complementará el tratamiento farmacológico.

UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS

Además de la modificación del estilo de vida, algunos niños y adolescentes hipertensos necesitan medicamentos antihipertensivos para alcanzar la PA deseada, y el inicio del tratamiento farmacológico a la más temprana edad de los niños con hipertensión ofrece algunos beneficios potenciales.[33] Sin embargo, los datos sobre los riesgos y beneficios del tratamiento farmacológico antihipertensivo a largo plazo en el grupo de edad pediátrico aún son escasos y es difícil plantear la toma de decisiones sobre el momento en que se debe administrar. Se recomienda esperar a que aparezca una indicación definitiva antes de prescribir medicamentos antihipertensivos en niños o adolescentes.[3] Las indicaciones específicas son las siguientes:

- Hipertensión en estadio 2 (v. tabla 34-5)
- Hipertensión sintomática
- Hipertensión secundaria
- Daño de órganos diana por hipertensión
- Diabetes mellitus (tipos 1 y 2)
- Hipertensión persistente a pesar de aplicar medidas no farmacológicas

La mayoría de estas indicaciones representa situaciones en las que es probable que la reducción de la PA ofrezca el beneficio del tratamiento de la afección concomitante, por ejemplo, en pacientes con diabetes es una estrategia importante para frenar el desarrollo de la nefropatía diabética y en pacientes con nefropatía crónica (NC) frena la velocidad de progresión a nefropatía terminal. Es necesario prescribir medicamentos antihipertensivos a los niños hipertensos que no cumplen o no responden a una prueba razonable (de 6 a 12 meses) de medidas no farmacológicas, debido a su riesgo de desarrollar daño de órganos diana como consecuencia de la hipertensión. Para determinar durante cuánto tiempo se puede continuar con las medidas de estilo de vida solas es útil evaluar constantemente la aparición de HVI y de otras formas de daño hipertensivo de órganos diana.

Un aspecto importante relacionado con la utilización de medicamentos antihipertensivos en los jóvenes es la disponibilidad de información basada en la evidencia sobre la eficacia y la seguridad. Ante la incidencia relativamente baja de hipertensión arterial en la infancia, no resulta sorprendente que no se realizaran en el pasado estudios patrocinados por la industria en esa población, y la mayoría de los fármacos tenía que usarse empíricamente. La aprobación de la Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA) en 1997, a la que después siguieron otras leyes complementarias como la Best Pharmaceuticals for Children Act, la Pediatric Research Equity Act y la FDA Amendments Act de 2007, ha llevado a realizar muchos estudios clínicos de medicamentos antihipertensivos en población pediátrica y ha aumentado el número de estos medicamentos que cuentan con un prospecto específico para el tratamiento de la hipertensión arterial en niños.

Actualmente, existen pocas directrices sobre qué clase de fármaco antihipertensivo tiene que elegirse como fármaco inicial en los adolescentes hipertensos. Aunque en las directrices de práctica clínica en adultos se incluyen recomendaciones claras basadas en

evidencias procedentes de estudios clínicos, carecemos de una base de evidencias parecida en pacientes pediátricos. No se han llevado a cabo estudios clínicos diseñados para comparar diversas clases de fármacos antihipertensivos en jóvenes. Hasta que dispongamos de datos que permitan diferenciar las ventajas e inconvenientes de las diversas clases de medicamentos antihipertensivos en adolescentes, parece razonable pensar que las distintas clases de fármacos (diuréticos, β-bloqueantes, inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (ECA), antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) y antagonistas del calcio (AC), pueden ser aceptables para el uso en primera línea.

Hay algunas situaciones clínicas en las que están indicadas ciertas clases específicas de fármacos antihipertensivos. Así, los inhibidores de la ECA o los ARA son las preferidas en niños con NC debido a sus efectos beneficiosos frenando el deterioro de la función renal[34] y en adolescentes hipertensos con síndrome metabólico hay que tener presentes los posibles efectos adversos de los diuréticos tiacidas y de algunos β-bloqueantes en el metabolismo de la glucosa, valorando el empleo de otras alternativas como medicamentos de primera línea.[35]

Los medicamentos de primera línea más utilizados en el tratamiento de los niños hipertensos son los inhibidores de la ECA o los AC. Ahora, disponemos de datos sobre la eficacia y la seguridad obtenidos en estudios clínicos de casi todos los inhibidores de la ECA en niños y adolescentes hipertensos. Se han estudiado formulaciones en suspensión de algunos de ellos, y en las fichas técnicas aprobadas por la FDA se incluyen las instrucciones para su preparación. Sus efectos secundarios (tos, erupción cutánea y neutropenia) se ven en pocas ocasiones en los niños, son habitualmente bien tolerados y muchas formulaciones ofrecen la ventaja de la administración una vez al día. Por lo que respecta a los inhibidores de la ECA, son eficaces en el control de la PA y también tienen efectos beneficiosos en la función renal y cardíaca. Como ya hemos comentado, es importante recordar que ofrecen el beneficio de la protección renal en niños con diabetes o NC.[34] Debido a su efecto vasodilatador en la arteriola eferente, los inhibidores de la ECA pueden reducir la filtración glomerular y deben usarse con cautela en pacientes con estenosis de la arteria renal, riñón único o un riñón trasplantado y están contraindicados durante el embarazo debido a los posibles efectos teratógenos en el feto.[36] Estos fármacos pueden prescribirse en niños, pero con el consejo apropiado sobre la anticoncepción en las jóvenes adolescentes que son o pueden ser sexualmente activas.

Los ARA también bloquean el sistema renina-angiotensina y tienen beneficios parecidos a los inhibidores de la ECA. También disponemos actualmente de datos obtenidos con varios ARA en estudios clínicos en poblaciones pediátricas, y se está adquiriendo experiencia con el empleo de estos fármacos en la hipertensión arterial en niños y adolescentes.[37-41] En general, son tan eficaces como las demás clases de fármacos reduciendo la PA y no provocan hiperpotasemia u otros efectos adversos significativos. No obstante, ningún ARA ha sido aprobado para su uso en niños menores de 6 años, ya que se plantean dudas sobre su seguridad en este grupo de edad. Al igual que con algunos inhibidores de la ECA, se han estudiado las formulaciones en suspensión de varios ARA (incluidos losartán, candesartán y valsartán) y los prospectos aprobados por la FDA también incluyen las instrucciones para su preparación. En conjunto, los ARA parecen ser seguros y eficaces en el tratamiento de la hipertensión arterial en niños y adolescentes, aunque también se aplican las precauciones relacionadas con el embarazo comentadas para los inhibidores de la ECA.

Varios AC dihidropiridina son útiles en el tratamiento de los niños hipertensos, no así los AC no dihidropiridina. Los datos sobre la eficacia y la seguridad obtenidos en estudios clínicos de los AC más modernos apoyan su uso en el tratamiento de la hipertensión en la infancia.[42] Pueden usarse como tratamiento inicial o como medicamentos de segunda o tercera línea cuando se necesita más de un fármaco para controlar la PA. Cuando se necesitan AC para controlar la hipertensión arterial crónica se prefieren preparados de acción prolongada.

Los bloqueantes β-adrenérgicos (BB) son una de las clases más antiguas de medicamentos antihipertensivos utilizadas para la hipertensión arterial pediátrica. Esos fármacos reducen la PA al bloquear la estimulación de los receptores β_1- y β_2-adrenérgicos a través del sistema nervioso simpático, afectando, por tanto, a uno de los mecanismos subyacentes más importantes de la hipertensión. Existen varios tipos de BB, que tiene afinidades diferentes por los receptores adrenérgicos[43] pero, de nuevo, los datos sobre la eficacia y la seguridad de los BB en niños hipertensos son escasos. Sí disponemos de datos sobre la utilización de propranolol en niños, ya que es uno de los BB más antiguos disponible, aunque esta información deriva principalmente de estudios de niños con diversas afecciones cardíacas o hipertensión portal. Entre los BB más modernos, hay datos sobre metoprolol de liberación ampliada obtenidos en un estudio clínico en pediatría en el que se demostraron su eficacia y seguridad.[44] Los BB son una buena elección para el tratamiento de la hipertensión en niños no asmáticos, pero no son siempre bien tolerados en deportistas porque reducen la capacidad de ejercicio.

Si bien se recomienda en general utilizar diuréticos como tratamiento farmacológico inicial en adultos con hipertensión no complicada a partir de los datos procedentes de estudios clínicos, no se dispone de una información equivalente en niños. Por lo tanto, los diuréticos no son habitualmente el primer paso en el tratamiento farmacológico en los niños hipertensos salvo que existan signos clínicos de retención de líquido. Los diuréticos tiacidas pueden causar hipopotasemia en niños, que necesitarán suplementos de potasio. Se trata de una medida muy desagradable para ellos y plantea problemas de cumplimiento. Un diurético en dosis bajas puede ser útil como segundo o tercer fármaco en niños que necesiten varios fármacos para controlar su PA, y los diuréticos son útiles en especial como tratamiento adyuvante cuando el fármaco inicial es un inhibidor de la ECA o un ARA.

La mayoría de los niños y adolescentes hipertensos están asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos que no pueden achacarse a la PA elevada.[45] La ausencia de síntomas en un niño por lo demás sano supone una dificultad añadida al cumplimiento con la medicación diaria. Los adolescentes no suelen acordarse de tomar sus medicamentos y no les gusta parecer diferentes a sus compañeros. La probabilidad de cumplimiento mejorará si se puede controlar la PA con un solo fármaco de administración una vez al día. También es necesario tener en cuenta los efectos adversos del fármaco elegido. Cuando se necesite más de un fármaco para conseguir la PA deseada, el empleo de combinaciones comerciales puede mejorar el cumplimiento.

Cuando se utilicen medicamentos antihipertensivos en niños y adolescentes se recomienda seguir el abordaje «escalonado» (fig. 34-2),[3] que permite individualizar el tratamiento y evaluar la eficacia y los efectos adversos continuamente. Al haber aprobado recientemente la FDA el prospecto de muchos fármacos antihipertensivos para su uso en pediatría, la mayoría de los médicos puede prescribir fármacos indicados en esta población. En la tabla 34-6 se resumen las dosis iniciales y máximas de algunos de estos fármacos antihipertensivos.

Al plantear los objetivos del tratamiento en niños y adolescentes hipertensos es necesario tener en cuenta la presencia de enfermedades asociadas.[3] En caso de hipertensión primaria no complicada y sin daño hipertensivo de órganos diana se establecerá un objetivo

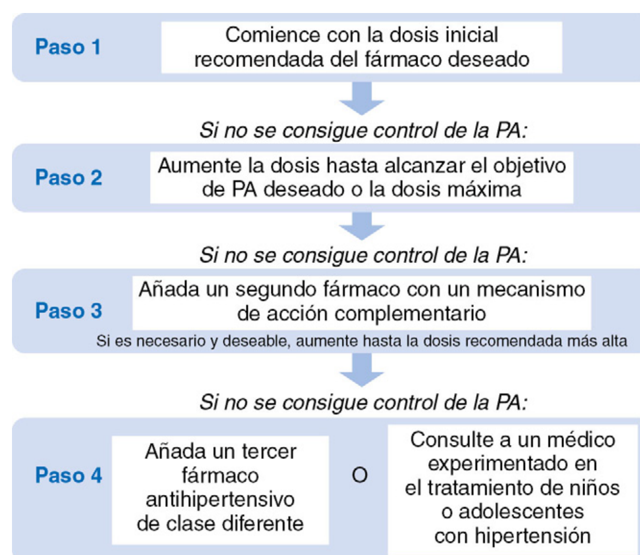


FIGURA 34-2 Abordaje escalonado del tratamiento farmacológico de la hipertensión en adolescentes. *PA,* presión arterial.

TABLA 34-6 Dosis de medicamentos antihipertensivos indicadas para niños y adolescentes

CLASE	FÁRMACO	DOSIS INICIAL	INTERVALO	DOSIS MÁXIMA*
Antagonista de los receptores de la aldosterona (ARA)	Eplerenona	25 mg	Una vez al día, dos veces al día	100 mg/día
	Espironolactona†	1 mg/kg	Una vez al día, dos veces al día	3,3 mg/kg hasta 100 mg/día
Inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (ECA)	Benazepril†	0,2 mg/kg hasta 10 mg	Una vez al día	0,6 mg/kg hasta 40 mg/día
	Captopril†	0,3-0,5 mg/kg	Dos veces al día, tres veces al día	6 mg/kg hasta 450 mg/día
	Enalapril†	0,08 mg/kg	Una vez al día	0,6 mg/kg hasta 40 mg/día
	Fosinopril	0,1 mg/kg hasta 10 mg	Una vez al día	0,6 mg/kg hasta 40 mg/día
	Lisinopril†	0,07 mg/kg hasta 5 mg	Una vez al día	0,6 mg/kg hasta 40 mg/día
	Quinapril	5-10 mg	Una vez al día	80 mg/día
Antagonistas del receptor de angiotensina	Candesartán	1-6 años, 0,2 mg/kg 6-17 años, PC < 50 kg, 4-8 mg 6-17 años, PC > 50 kg, 8-16 mg	Una vez al día	1-6 años, 0,4 mg/kg 6-17 años, PC < 50 kg, 16 mg 6-17 años, PC > 50 kg, 32 mg
	Losartán†	0,75 mg/kg hasta 50 mg	Una vez al día	1,4 mg/kg hasta 100 mg/día
	Olmesartán	PC 20-34 kg, 10 mg ≥35 kg, 20 mg	Una vez al día	PC 20-34 kg, 20 mg ≥35 kg, 40 mg
	Valsartán†	<6 años, 5 a 10 mg 6-17 años, 1,3 mg/kg hasta 40 mg	Una vez al día	<6 años, 80 mg 6-17 años, 2,7 mg/kg hasta 160 mg/día
Antagonistas α- y β-adrenérgicos	Labetalol†	2-3 mg/kg	Dos veces al día	10-12 mg/kg hasta 1,2 mg/día
	Carvedilol	0,1 mg/kg hasta 12,5 mg	Dos veces al día	0,5 mg/kg hasta 25 mg
Antagonistas β-adrenérgicos	Atenolol†	0,5-1 mg/kg	Una vez al día, dos veces al día	2 mg/kg hasta 100 mg/día
	Bisoprolol/HCTZ	0,04 mg/kg hasta 2,5/6,25 mg	Una vez al día	10/6,25 mg/día
	Metoprolol	1-2 mg/kg	Dos veces al día	6 mg/kg hasta 200 mg/día
	Propranolol	1 mg/kg	Dos veces al día, tres veces al día	16 mg/kg hasta 640 mg/día
Antagonistas del calcio	Amlodipino†	0,06 mg/kg	Una vez al día	0,3 mg/kg hasta 10 mg/día
	Felodipino	2,5 mg	Una vez al día	10 mg/día
	Isradipino†	0,05-0,15 mg/kg	Tres veces al día, cuatro veces al día	0,8 mg/kg hasta 20 mg/día
	Nifedipino de liberación ampliada	0,25-0,5 mg/kg	Una vez al día, dos veces al día	3 mg/kg hasta 120 mg/día
α-agonista central	Clonidina†	5-10 µg/kg	Dos veces al día, tres veces al día	25 µg/kg hasta 0,9 mg/día
Diuréticos	Amilorida	5-10 mg	Una vez al día	20 mg/día
	Clortalidona	0,3 mg/kg	Una vez al día	2 mg/kg hasta 50 mg/día
	Furosemida	0,5-2 mg/kg	Una vez al día, dos veces al día	6 mg/kg/día
	HCTZ	0,5-1 mg/kg	Una vez al día	3 mg/kg hasta 50 mg/día
Vasodilatadores	Hidralacina	0,25 mg/kg	Tres veces al día, cuatro veces al día	7,5 mg/kg hasta 200 mg/día
	Minoxidilo	0,1-0,2 mg/kg	Dos veces al día, tres veces al día	1 mg/kg hasta 50 mg/día

*Nunca debe superarse la dosis máxima recomendada en los adultos.
†Se dispone de información sobre la preparación de la suspensión extemporánea de estos fármacos.
HCTZ, hidroclorotiacida; *PC,* peso corporal.

de PA por debajo del percentil 95 para la edad, el sexo y la estatura, mientras que será inferior al percentil 90 correspondiente en caso de hipertensión secundaria, diabetes o daño hipertensivo de órganos diana. Estos objetivos concuerdan con las recomendaciones actuales para el tratamiento de la hipertensión en adultos, según los cuales el objetivo de PA debe ser menor en los casos de hipertensión complicada, como son los que tienen diabetes o enfermedad renal.[4] Recientemente, la European Society of Hypertension ha publicado la actualización de sus directrices para el tratamiento de la hipertensión en la infancia, en las que se recomienda un objetivo aún más bajo, menor del percentil 75, en los pacientes con NC.[46]

El tratamiento de la hipertensión arterial no termina cuando se prescribe el tratamiento farmacológico. El tratamiento de un niño hipertenso requiere el seguimiento periódico para verificar que se ha alcanzado el objetivo de PA, evaluar el cumplimiento terapéutico y vigilar los efectos adversos de los fármacos. Se puede alentar la monitorización de la PA por los propios adolescentes hipertensos en su domicilio con el dispositivo adecuado, incrementando así su implicación en el tratamiento y mejorando el cumplimiento. Asimismo, se alentará el mantenimiento de las modificaciones del estilo de vida, con el objeto de alcanzar y mantener el control de la PA. La analítica se repetirá periódicamente, en especial el lipidograma y la glucemia en ayunas en los adolescentes obesos y el estudio de los electrólitos, el nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la creatinina en los pacientes que reciban diuréticos, inhibidores de la ECA o ARA. En cuanto a las jóvenes adolescentes que reciban inhibidores de la ECA o ARA, se asesorará permanentemente sobre la prevención del embarazo y se utilizarán anticonceptivos orales eficaces si son sexualmente activas, debido a los riesgos de lesión fetal.

Resumen

La hipertensión y la prehipertensión son problemas frecuentes en la infancia, y la prevalencia de la hipertensión parece estar aumentando como consecuencia de la epidemia de obesidad infantil. Los pasos clave del tratamiento de los niños y adolescentes con hipertensión arterial son verificar, en primer lugar, el diagnóstico, para distinguir a continuación entre las formas primarias de las secundarias e identificar otros factores de riesgo CV y metabólicos y el daño de órganos diana. En todos los niños y adolescentes con PA alta es pertinente introducir modificaciones del estilo de vida relacionadas con la dieta, la actividad física y el control del peso, en especial en los que tengan sobrepeso o lleven una vida sedentaria. Las indicaciones específicas del tratamiento farmacológico para conseguir los niveles idóneos de PA son hipertensión en estadio 2, hipertensión secundaria, hipertensión sintomática, NC y diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

1. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, et al. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents. *J Pediatrics* 2007;150(6):640-644, 644.e1.
2. Hansen HS, Froberg K, Hyldebrandt N, Nielsen JR. A controlled study of eight months of physical training and reduction of blood pressure in children: the Odense schoolchild study. *Br Med J (Clinical research ed)* 1991;303(6804):682-685.
3. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2 Suppl 4):555-576.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-2572.
5. Podoll A, Grenier M, Croix B, Feig DI. Inaccuracy in pediatric outpatient blood pressure measurement. *Pediatrics* 2007;119(3):e538-e543.
6. Prineas RJ, Ostchega Y, Carroll M, Dillon C, McDowell M. US demographic trends in mid-arm circumference and recommended blood pressure cuffs for children and adolescents: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988-2004. *Blood Press Monit* 2007;12(2):75-80.
7. Swinford RD, Portman RJ. Evaluation of the hypertensive pediatric patient. In Flynn JT, Ingelfinger JR, Portman RJ (eds): *Pediatric hypertension*, 2nd ed, New York, 2011, Humana Press, pp 499-516.
8. Swartz SJ, Srivaths PR, Croix B, Feig DI. Cost-effectiveness of ambulatory blood pressure monitoring in the initial evaluation of hypertension in children. *Pediatrics* 2008;122(6):1177-1181.
9. Flynn JT, Alderman MH. Characteristics of children with primary hypertension seen at a referral center. *Pediatr Nephrol* 2005;20(7):961-966.
10. Robinson RF, Batisky DL, Hayes JR, Nahata MC, Mahan JD. Body mass index in primary and secondary pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 2004;19(12):1379-1384.
11. Boyd GS, Koenigsberg J, Falkner B, Gidding S, Hassink S. Effect of obesity and high blood pressure on plasma lipid levels in children and adolescents. *Pediatrics* 2005;116(2):442-446.
12. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350(23):2362-2374.
13. Hanevold CD, Pollock JS, Harshfield GA. Racial differences in microalbumin excretion in healthy adolescents. *Hypertension* 2008;51(2):334-338.
14. Brady TM, Fivush B, Flynn JT, Parekh R. Ability of blood pressure to predict left ventricular hypertrophy in children with primary hypertension. *J Pediatr* 2008;152(1):73-78, 78.e1.
15. Mitchell P, Cheung N, de Haseth K, et al. Blood pressure and retinal arteriolar narrowing in children. *Hypertension* 2007;49(5):1156-1162.
16. Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: a matched controlled study. *Hypertension* 2006;48(1):40-44.
17. Sorof JM, Alexandrov AA, Dardwell G, Portman JR. Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics* 2003;111:61-66.
18. Assadi F. Effect of microalbuminuria lowering on regression of left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Pediatric Cardiology* 2007;28(1):27-33.
19. Lubrano R, Travasso E, Raggi C, et al. Blood pressure load, proteinuria and renal function in pre-hypertensive children. *Pediatr Nephrol* 2009;24(4):823-831.
20. Lande MB, Kaczorowski JM, Auinger P, Schwartz GJ, Weitzman M. Elevated blood pressure and decreased cognitive function among school-age children and adolescents in the United States. *J Pediatr* 2003;143(6):720-724.
21. Lande MB, Adams H, Falkner B, et al. Parental assessments of internalizing and externalizing behavior and executive function in children with primary hypertension. *J Pediatr* 2009;154(2):207-212.
22. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, et al. Cardiovascular health in childhood: a statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2002;106(1):143-160.
23. Reinehr T, Andler W. Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss. *Arch Dis Child* 2004;89(5):419-422.
24. Kalarchian MA, Levine MD, Arslanian SA, et al. Family-based treatment of severe pediatric obesity: randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2009;124(4):1060-1068.
25. Farpour-Lambert NJ, Aggoun Y, Marchand LM, et al. Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(25):2396-2406.
26. Ribeiro MM, Silva AG, Santos NS, et al. Diet and exercise training restore blood pressure and vasodilatory responses during physiological maneuvers in obese children. *Circulation* 2005;111(15):1915-1923.
27. He FJ, MacGregor GA. Importance of salt in determining blood pressure in children: meta-analysis of controlled trials. *Hypertension* 2006;48(5):861-869.
28. He FJ, Macgregor GA. Response to salt intake in children: increasing concerns? *Hypertension* 2006;48:861-869.
29. He FJ, Marrero NM, MacGregor GA. Salt intake is related to soft drink consumption in children and adolescents: a link to obesity? *Hypertension* 2008;51(3):629-634.
30. Mu JJ, Liu ZQ, Liu WM, et al. Reduction of blood pressure with calcium and potassium supplementation in children with salt sensitivity: a 2-year double-blinded placebo-controlled trial. *J Hum Hypertens* 2005;19(6):479-483.
31. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial on the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336(16):1117-1124.
32. Couch SC, Saelens BE, Levin L, et al. The efficacy of a clinic-based behavioral nutrition intervention emphasizing a DASH-type diet for adolescents with elevated blood pressure. *J Pediatrics* 2008;152(4):494-501.
33. Portman RJ, Nesbitt S. Would preemptive therapy in childhood prevent cardiovascular disease? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9(10):739-741.
34. Shatat IF, Flynn JT. Hypertension in children with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005;12(4):378-384.
35. Puri M, Flynn JT. Management of hypertension in children and adolescents with the metabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr* 2006;1:259-268.
36. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354(23):2443-2451.
37. Shahinfar S, Cano F, Soffer BA, et al. A double-blind, dose-response study of losartan in hypertensive children. *Am J Hypertens* 2005;18(2 Pt 1):183-190.
38. Schaefer F, van de Walle J, Zurowska A, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children from 1 to less than 6 years of age. *J Hypertens* 2010;28(5):1083-1090.
39. Flynn JT, Meyers KE, Neto JP, et al. Efficacy and safety of the angiotensin receptor blocker valsartan in children with hypertension aged 1 to 5 years. *Hypertension* 2008;52(2):222-228.
40. Trachtman H, Hainer JW, Sugg J, et al. Candesartan in Children with Hypertension (CINCH) Investigators. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children aged 6 to 17 years. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:743-750.
41. Hazan L, Hernández Rodriguez OA, Bhorat AE, et al. A double-blind, dose-response study of the efficacy and safety of olmesartan medoxomil in children and adolescents with hypertension. *Hypertension* 2010;55(6):1323-1330.
42. Flynn JT. Management of hypertension in the young: role of antihypertensive medications. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;58(2):111-120.
43. Manrique C, Giles TD, Ferdinand KC, Sowers JR. Realities of newer beta-blockers for the management of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009;11(7):369-375.
44. Batisky DL, Sorof JM, Sugg J, et al. Efficacy and safety of extended release metoprolol succinate in hypertensive children 6 to 16 years of age: a clinical trial experience. *J Pediatr* 2007;150(2):134-139, 139.e1.
45. Croix B, Feig DI. Childhood hypertension is not a silent disease. *Pediatr Nephrol* 2006;21(4):527-532.
46. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009;27(9):1719-1742.

PARTE VII

OTRAS ENFERMEDADES VASCULARES

CAPÍTULO 35 Enfermedad arterial periférica

Todd S. Perlstein y Marc Z. Krichavsky

Perspectiva general

Este capítulo se centra en el tratamiento médico y endovascular de la enfermedad arterial periférica (EAP) ateroesclerótica. En el Simposium on Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease de la American Heart Association (AHA) se recomendó usar el término *enfermedad arterial periférica* para referirse a la enfermedad de las extremidades superiores e inferiores.[1] Este capítulo se centra en la EAP más prevalente, la del miembro inferior.

La EAP aflige al 5,9% de los adultos mayores de 40 años y su prevalencia aumenta con el paso del tiempo y el número de factores de riesgo: afecta al 29% de los adultos mayores de 70 años o mayores de 50 que fuman o sufren diabetes.[2-5] Los factores de riesgo suelen ser los mismos que los de la enfermedad arterial coronaria (AEC). El tabaquismo y la diabetes son, entre los factores tradicionales de riesgo, los que más se asocian a la EAP, pero la nefropatía es un factor importante y no tradicional.[6] La mayoría de los pacientes con EAP se encuentra asintomática y una minoría presenta claudicación intermitente; la isquemia crítica de la extremidad (ICE) se da solo del 1 al 2% de los casos. Con independencia del estado sintomático, estos pacientes corren un alto riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular (fig. 35-1).[4] El infarto de miocardio (IM), los accidentes cerebrovasculares y la muerte ocurren más veces que los episodios en las extremidades de los pacientes con EAP; por eso, se precisan medidas radicales de prevención secundaria, como la abstinencia del tabaco y el tratamiento antihipertensivo, antiagregante e hipocolesterolemiante para prevenir los episodios cardiovasculares. El tratamiento de primera línea de la claudicación intermitente se basa en un programa supervisado de ejercicios, puesto que la revascularización se reserva, de ordinario, para los casos de claudicación graves sin respuesta al ejercicio o al tratamiento conservador y para la isquemia crítica del miembro. La localización y las características de la enfermedad obstructiva determinan la estrategia óptima de revascularización: las lesiones más complejas y distales suelen ser las que más responden a una reconstrucción quirúrgica. La tecnología ha evolucionado mucho y permitido el tratamiento de lesiones mediante intervención percutánea; el umbral para la aplicación de este abordaje se ha reducido sustancialmente. La angiogenia terapéutica sigue constituyendo una medida prometedora, aunque todavía no se ha materializado en casos en los que no resulta posible la revascularización mecánica.

Tratamiento conservador de la enfermedad arterial periférica

El tratamiento conservador persigue dos objetivos en la EAP: prevención de los episodios cardiovasculares y mejora de los resultados obtenidos en la extremidad inferior (fig. 35-2). La detección de esta enfermedad y la aplicación de los tratamientos profilácticos pueden proporcionar grandes beneficios para la salud pública (tabla 35-1).

Reducción del riesgo cardiovascular

Tratamiento antiagregante

El análisis secundario del Physicians Health Study indica que el ácido acetilsalicílico quizá previene la aparición de EAP tributaria de revascularización, pero no la EAP estable que genera una claudicación intermitente.[7] Esta aparente discrepancia se corresponde con esta idea: el tratamiento antiagregante previene más la enfermedad inestable producida por trombosis y menos la enfermedad estable secundaria a una ateroesclerosis progresiva.[8]

En dos grandes estudios, controlados con placebo, se ha examinado la importancia del ácido acetilsalicílico en dosis bajas (100 mg) para la prevención primaria de los episodios cardiovasculares de pacientes con EAP asintomática y ninguna otra enfermedad vascular ateroesclerótica sintomática: el estudio Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis (AAA) y el estudio Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD), donde se reclutó a pacientes con EAP y diabetes.[9,10] Tanto en el estudio POPADAD (razón de riesgos instantáneos [HR]: 0,98; intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,76-1,26) como en el estudio AAA (HR: 1,03; IC al 95%: 0,84-1,27), el ácido acetilsalicílico no redujo el riesgo de los principales episodios cardiovasculares adversos. Sin embargo,

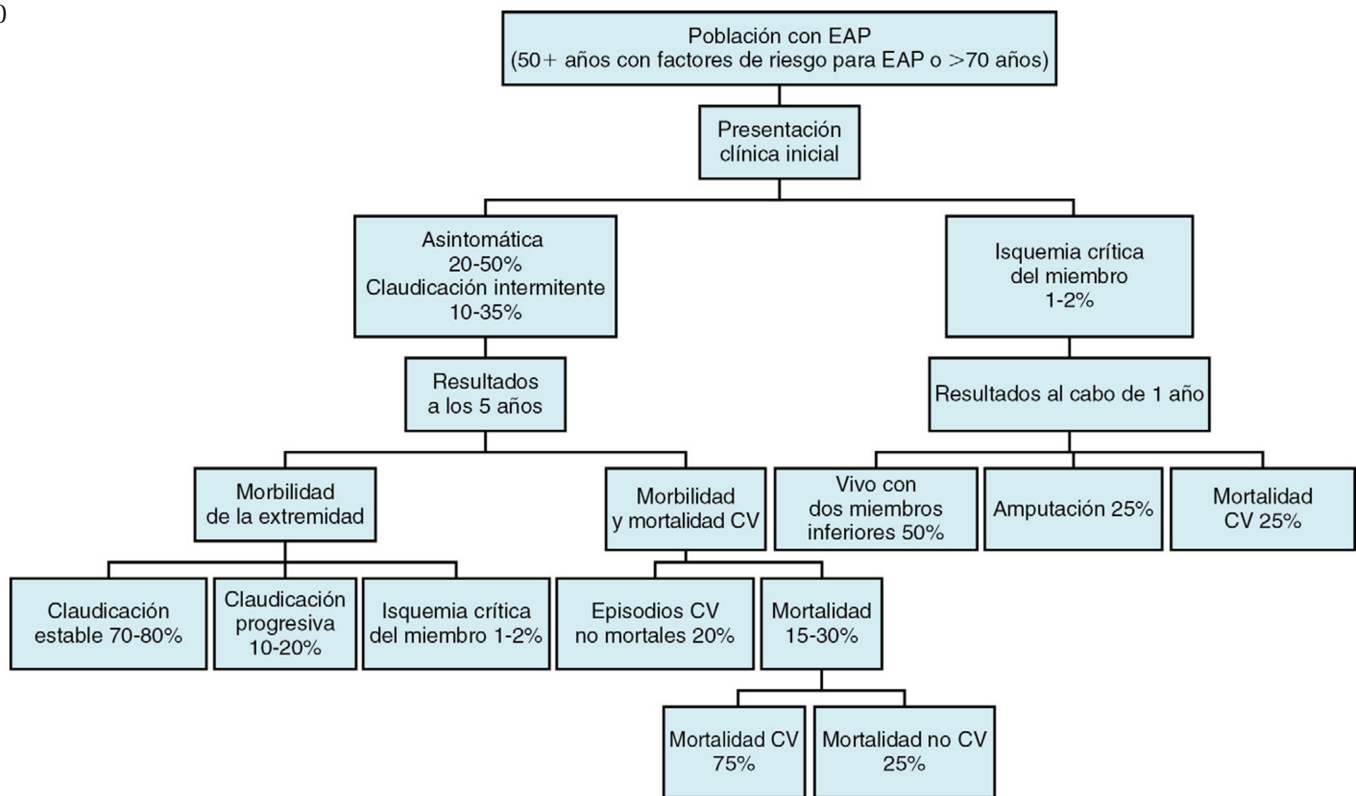


FIGURA 35-1 Evolución natural de la enfermedad arterial periférica *(EAP)*. Todos los pacientes con EAP corren un alto riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular *(CV)*. La morbilidad del miembro de las extremidades de los pacientes con EAP asintomática o claudicación intermitente es menor que la morbilidad y mortalidad cardiovasculares. La isquemia crítica de las extremidades posee un pronóstico sombrío. *(Modificado de Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic).* Circulation *2006;113[11]:e463-e654.)*

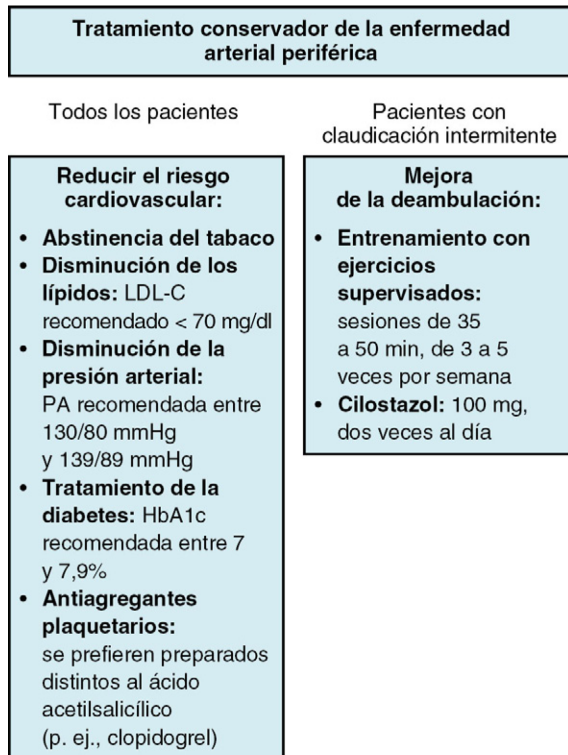


FIGURA 35-2 Resumen de la recomendación de los autores para el tratamiento conservador de la enfermedad arterial periférica (EAP). Todos los pacientes con EAP deben modificar de manera radical los factores de riesgo. La preferencia por el tratamiento antiagregante sin ácido acetilsalicílico se basa en el estudio CAPRIE y en el metaanálisis de Robless et al.[13] *HbA1c,* hemoglobina A1c; *LDL-C,* colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad; *PA,* presión arterial. *(Datos tomados de Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease. Br J Surg 2001;88[6]:787-800; and A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events [CAPRIE]. CAPRIE Steering Committee.* Lancet *1996;348[9038]:1329-1339.)*

cada uno de estos estudios adolecía de limitaciones importantes, como un umbral discriminatorio del índice maléolo-braquial (IMB) superior al recomendado para definir la presencia de EAP, unas tasas de acontecimientos bastante menores que las esperadas y un cumplimiento escaso en el tratamiento asignado con ácido acetilsalicílico en el estudio AAA. Estas limitaciones no permiten desechar el posible efecto del ácido acetilsalicílico a la hora de prevenir los episodios cardiovasculares de los enfermos con EAP asintomática.[11] En un metaanálisis reciente se destacó la falta de precisión de los datos sobre el uso del ácido acetilsalicílico en la EAP.[11,12] En las guías actualizadas del American College of Cardiology (ACC)/AHA de 2011 para el tratamiento de la EAP se señala que el tratamiento antiagregante constituye una recomendación más importante para reducir el riesgo de IM, accidentes cerebrovasculares o mortalidad vascular en la EAP asintomática si el IMB corresponde a 0,9 o menos (clase IIa, peso de la evidencia [PE] C) que si se sitúa entre 0,91 y 0,99 (clase IIb, PE A).[5]

Robless et al.[13] llevaron a cabo un metaanálisis de estudios controlados y aleatorizados para el tratamiento antiagregante exclusivo de pacientes con EAP *sintomática*. Se incluyeron 24 estudios de tratamiento antiagregante, controlados con placebo, sobre un total de 6.036 pacientes con claudicación intermitente y 10 estudios, de tratamiento antiagregante, controlados con placebo, sobre un total de 1.765 enfermos sometidos a revascularización. La variable principal examinada representó una combinación de los infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares y mortalidad cardiovascular. El tratamiento antiagregante comportó un descenso del 22% en el riesgo (razón de posibilidades [RP]: 0,78; IC al 95%: 0,63-0,96) entre los pacientes con claudicación, del 24% (RP: 0,76; IC al 95%: 0,54-1,05) entre los pacientes sometidos a revascularización quirúrgica y del 27% (RP: 0,73; IC al 95%: 0,23-2,31) entre los sometidos a angioplastia percutánea con balón. En el metaanálisis contemporáneo de la Antithrombotic Trialists Collaboration se obtuvieron resultados similares tras incluir a 9.214 pacientes con EAP reclutados en 42 estudios.[14] El metaanálisis de Robless et al. también contenía cinco estudios sobre 6.929 pacientes con EAP, en los que se compararon otros antiagregantes –clopidogrel, ticlopidina o asociación de dipiridamol más ácido acetilsalicílico– frente al ácido acetilsalicílico. Los pacientes no tratados con ácido acetilsalicílico mostraron menos episodios cardiovasculares (6,6%) que los tratados

TABLA 35-1 Beneficio potencial para la población estadounidense de la detección y el tratamiento de la enfermedad arterial periférica

OBJETIVO DEL TRATAMIENTO PREVENTIVO	POBLACIÓN CON EAP QUE NO ALCANZA EL OBJETIVO	REDUCCIÓN RELATIVA DEL RIESGO CON EL TRATAMIENTO INDIVIDUAL	REDUCCIÓN RELATIVA DEL RIESGO PARA LA POBLACIÓN	RIESGO RELATIVO ACUMULATIVO	PREVENCIÓN DE ECM POTENCIALES/ 5 AÑOS
LDL-C < 70 mg/dl	95%	20%	19%	0,81	269.800
Antiagregantes	39%	12%	5%	0,77	326.600
PA < 140/90 mmHg	46%	20%	9%	0,7	426.000
Abstinencia del tabaco	29%	40%	12%	0,62	539.600

EAP, enfermedad arterial periférica; *ECM,* episodios cardíacos mayores; *LDL-C,* colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad; *PA,* presión arterial.
Modificado de Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, et al. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 2010;15(3):181-188.

(8,4%), lo que supuso un descenso del riesgo del 24% (RP: 0,76; IC al 95%: 0,64-0,91) en comparación con el ácido acetilsalicílico. La mayoría de estos datos comparativos provenían del estudio Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE), donde se compararon los efectos de clopidogrel y del ácido acetilsalicílico para prevenir una variable conglomerada de accidentes cerebrovasculares isquémicos, IM y mortalidad vascular de pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica sintomática.[15] El clopidogrel comportó una reducción absoluta del riesgo del 1,1% (0,4-1,7%) y relativa del 23,8% (8,9-36,2%), en comparación con el ácido acetilsalicílico, para los 6.452 pacientes con EAP de CAPRIE. En el estudio más reciente Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) sobre ácido acetilsalicílico más clopidogrel frente a ácido acetilsalicílico solo, el tratamiento combinado de pacientes con EAP sintomática conllevó un descenso estimado del riesgo de IM, accidente cerebrovascular o mortalidad CV del 15% (HR: 0,85; IC al 95%: 0,66-1,08).[16] Además, Robless et al. observaron que los antiagregantes, distintos al ácido acetilsalicílico, tendían a reducir el riesgo de los episodios mayores de hemorragia, en comparación con el ácido acetilsalicílico (RP: 0,73; IC al 95%: 0,51-1,06).[13] En total, la revisión de la evidencia indica que la monoterapia sin ácido acetilsalicílico (es decir, con clopidogrel) podría constituir el tratamiento antiagregante más eficaz de la EAP sintomática.[11,12] En las guías de la American College of Cardiology Foundation (ACCF)/AHA de 2011 para el tratamiento de la EAP se recomienda usar antiagregantes para disminuir el riesgo de IM, accidente cerebrovascular y mortalidad vascular de pacientes con EAP sintomática (clase I, PE A).[5] Los antiagregantes concretos, ácido acetilsalicílico y clopidogrel, se aconsejan, pero con un peso menor de la evidencia (clase I, PE B). La asociación entre ácido acetilsalicílico y clopidogrel se puede plantear como alternativa a la monoterapia, pero su eficacia no se ha establecido (clase IIb, PE C).

Tratamiento anticoagulante

Existen pocos datos sobre la utilidad del tratamiento anticoagulante oral en la EAP. El metaanálisis de la anticoagulación oral de pacientes con EAP reveló que la anticoagulación oral con una intensidad moderada o alta (índice internacional normalizado [INR] ≥ 2) más el ácido acetilsalicílico reducían de manera significativa la combinación de IM, accidente cerebrovascular o muerte, en comparación con el ácido acetilsalicílico solo (RP: 0,56; IC al 95%: 17-77%), bien a costa de duplicar el riesgo de los episodios hemorrágicos mayores.[17] No hay ninguna evidencia a favor de una anticoagulación oral de intensidad baja (INR < 2). En el estudio Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation (WAVE) se comparó después la anticoagulación oral de intensidad moderada (INR: 2-3) con warfarina más antiagregantes frente al tratamiento antiagregante solo para prevenir los IM, accidentes cerebrovasculares, revascularización y mortalidad CV de pacientes con enfermedad vascular periférica aterosclerótica sintomática, el 82% de los cuales sufría una EAP en el miembro inferior.[18] La anticoagulación con warfarina, sumada a los antiagregantes, no redujo significativamente el riesgo de IM, accidente cerebrovascular o muerte (RR: 0,92; IC al 95%: 0,73-1,16) o de IM, accidente cerebrovascular, muerte o revascularización (RR: 0,91; IC al 95%: 0,74-1,12), y las hemorragias potencialmente mortales resultaron 3,4 veces más frecuentes en el grupo de tratamiento combinado. Las guías del ACCF/AHA de 2011 para tratar la EAP previenen frente al uso de la warfarina, añadida a los antiagregantes, para reducir el riesgo de los episodios cardiovasculares isquémicos adversos en la EAP (clase III, PE B).[5]

Hipolipemiantes

No se ha realizado ningún estudio clínico de gran alcance exclusivamente de enfermos con EAP tratados con hipolipemiantes; por eso, la evidencia a favor del uso de hipocolesterolemiantes en la EAP procede de estudios de cohortes sobre la EAP o de análisis de subgrupos de EAP de los estudios clínicos.

TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA (ESTATINAS)

En los estudios de referencia Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) y West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) solo se incluyeron, respectivamente, 253 y 193 personas con EAP.[19,20] Curiosamente, el análisis secundario del estudio 4S mostró que la simvastatina reducía el riesgo de claudicación reciente o progresiva.[21] El Heart Protection Study (HPS), donde se aleatorizó a 20.536 adultos con enfermedad vascular o diabetes conocidas para que recibieran 40 mg de simvastatina o un placebo, fue el primer estudio con hipocolesterolemiantes, en el que se reclutó a un número considerable de pacientes con enfermedad vascular periférica (tanto EAP como otro tipo) y sin EAC.[22] Entre los 6.748 sujetos con enfermedad vascular periférica, la simvastatina redujo significativamente el riesgo de episodios vasculares mayores (RR relativa: 22%; IC al 95%: 15-29%). Además, la simvastatina disminuyó el riesgo de episodios vasculares periféricos (RR relativa: 16%; IC al 95%: 5-25%) de todos los participantes.[23] La reducción relativa se asemejó entre los pacientes con EAP basal y sin ella, pero la tasa mayor de episodios de los pacientes con EAP conocida se tradujo en un descenso absoluto mayor del riesgo entre los casos de EAP que entre los casos sin EAP (20 por 1.000 frente a 3 por 1.000).[23] Así pues, las estatinas reducen con eficacia los episodios vasculares coronarios y no coronarios de los pacientes con EAP.

En la revisión de las guías del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) se recomendaba calificar a los enfermos con EAP como casos con un riesgo alto o altísimo.[24] Se considera que las personas con EAP corren un riesgo altísimo en presencia de varios factores de riesgo importantes, factores de riesgo graves y mal controlados, o varios componentes del síndrome metabólico. El valor recomendado de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) de la mayoría de los pacientes con EAP es inferior a 100 mg/dl y debe plantearse un objetivo de menos de 70 mg/dl si el riesgo es muy alto. Las guías del ACC/AHA para el tratamiento de la EAP coinciden con estas recomendaciones y en las guías de prevención secundaria de la ACCF/AHA de 2011 se recomienda como dosis adecuada de una estatina aquella que reduce el LDL-C por debajo del valor recomendado *y* proporciona un descenso del LDL-C del 30% o más.[4,5,25]

TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE SIN ESTATINAS

Las mialgias inducidas por las estatinas revisten especial importancia para los pacientes con EAP, dada la enorme carga de síntomas que esta población presenta en los miembros inferiores.[26] Los clínicos que atienden a enfermos con EAP deben conocer las recomendaciones clínicas del ACC/AHA/National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) sobre el uso y la seguridad del tratamiento estatínico.[27] En las guías de prevención secundaria de la ACCF/AHA de 2011 se recomendaba como

razonable el tratamiento reductor del LDL-C con secuestradores de los ácidos biliares o ácido nicotínico (clase IIa, PE B) o la administración de ecetimiba (clase IIB, PE B) si el paciente no tolera las estatinas o no alcanza los valores de LDL-C y recomendados con un tratamiento estatínico máximo.[25] Deben administrarse fibratos, además de estatinas, a los pacientes con triglicéridos superiores a 500 mg/dl para prevenir la pancreatitis aguda (clase I, PE C). Si un paciente muestra un colesterol elevado (no asociado a las lipoproteínas de alta densidad [HDL]) durante la administración adecuada de estatinas, parece razonable aplicar tratamiento con ácido nicotínico o fibratos (clase IIb, PE B). Conviene recordar que el ácido nicotínico y los fibratos previenen de manera particularmente eficaz los episodios cardiovasculares de los enfermos con alto riesgo caracterizado por cifras elevadas de triglicéridos y un colesterol unido a las HDL (HDL-C) bajo.[28,29]

Tratamiento antihipertensivo

El tratamiento de la hipertensión con antihipertensivos reduce eficazmente el riesgo de accidentes cerebrovasculares, IM, insuficiencia cardíaca y muerte.[30] La Joint National Commission (JNC) recomienda en la actualidad reducir la presión arterial de los hipertensos hasta cifras menores de 140/90 mmHg y, si el riesgo de episodios cardiovasculares es alto, por debajo de 130/80 mmHg. Las guías del ACC/AHA para el tratamiento de la EAP recomiendan disminuir las cifras por debajo de 140/90 mmHg, de forma general, si el paciente sufre una EAP y por debajo de 130/80 mmHg si es diabético o presenta una nefropatía crónica (clase I, PE A).[4,5] Sin embargo, no se conoce ningún estudio clínico donde se haya probado de un modo concluyente que el descenso de la presión arterial por debajo de 130/80 mmHg prevenga con más eficacia los episodios cardiovasculares que la reducción hasta cifras inferiores a 140/90 mmHg. En lo que respecta a la EAP, en un pequeño subgrupo del estudio Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) sobre 950 sujetos con diabetes de tipo 2, el tratamiento intensivo hasta una presión arterial media de 128/75 mmHg comportó un descenso importante del riesgo de episodios cardiovasculares, en comparación con el placebo, con el que se obtuvieron presiones arteriales de 137/81 mmHg.[31] Sin embargo, al analizar las tasas de episodios con las diferentes estrategias de tratamiento de toda la población del estudio no se hallaron diferencias, de modo que el análisis del subgrupo con EAP solo permite formular hipótesis.

Se ha sometido a un escrutinio riguroso la recomendación más radical en la diabetes. Según el metaanálisis de estudios sobre antihipertensivos en la diabetes de tipo 2 y en la anomalía de la glucosa en ayunas, efectuado por Bangalore et al., el riesgo de mortalidad cardiovascular e infartos de miocardio no mejora cuando se alcanza una presión arterial sistólica (PAS) menor de 130 mmHg, en comparación con una PAS inferior a 135 mmHg; así pues, se propuso que la PA óptima de los enfermos diabéticos oscilaría en un valor sistólico de 130 a 135 mmHg y otro diastólico de 80 a 85 mmHg.[32] De manera análoga, los datos de los estudios no respaldan que la obtención de los valores recomendados de PA (menos de 130/80 mmHg) por los enfermos con nefropatía crónica reduzca los riesgos de enfermedad cardiovascular.[33] De hecho, la consecución de valores inferiores a 130/80 mmHg comportó una incidencia más elevada de episodios adversos. Así pues, los datos existentes no respaldan los valores recomendados de presión arterial (menos de 130/80 mmHg) para los pacientes con EAP y diabetes o nefropatía crónica.

Tratamiento con inhibidores de la enzima conversora de angiotensina

Las guías del ACC/AHA de 2005 para tratar la EAP y la actualización de 2011 señalan como razonable el uso de los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA) entre los pacientes con EAP sintomática (clase IIa, PE B) y asintomática (clase IIb, PE C) para reducir el riesgo de episodios cardiovasculares adversos. El respaldo al uso de los IECA para disminuir el riesgo cardiovascular de los pacientes con EAP proviene sobre todo del estudio Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE).[4,34] En el estudio HOPE se aleatorizó ramipril o placebo a 9.297 sujetos con alto riesgo de episodios ateroescleróticos sobre la base de la presencia de ateroesclerosis y/o diabetes, y se les vigiló durante 5 años, por término medio. El tratamiento con ramipril comportó un descenso relativo del 22% (IC al 95%: 14-30%) en el riesgo de IM, accidente cerebrovascular o mortalidad cardiovascular, beneficio que se dio entre los pacientes con EAP sintomática y asintomática.[35] En otros estudios controlados con placebo se repartió al azar a sujetos con alto riesgo de episodios cardiovasculares un tratamiento con IECA o con antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA); en conjunto, en estos estudios se redujo el riesgo de IM, accidente cerebrovascular y muerte.[36-41] En el único estudio de estos, con un grupo de referencia activa, el estudio Comparison of Amlodipine Versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT), se repartió al azar placebo, enalapril o amlodipino a los sujetos.[41] El amlodipino comportó un descenso en el riesgo de los episodios que tendió a resultar mayor que con el enalapril (HR: 0,81; IC al 95%: 0,63-1,04) y que resultó significativamente menor con el placebo (HR: 0,69; IC al 95%: 0,54-0,88), mientras que la reducción del riesgo lograda con el enalapril no se diferenció estadísticamente de la del placebo (HR: 0,85; IC al 95%: 0,67-1,07). Estos datos obligan a extremar la cautela para interpretar los estudios de tratamiento con IECA controlados con placebo.

Tratamiento β-bloqueante

Se ha suscitado la preocupación de que los β-bloqueantes pudieran alterar la capacidad ambulatoria de los pacientes con EAP. Esta inquietud se basa en la vasodilatación, glucogenólisis y gluconeogenia mediadas por los receptores β_2, de suerte que los β-bloqueantes no cardioselectivos, como el propanolol, podrían mermar la función de la musculatura esquelética durante el ejercicio.[42] Radack y Deck efectuaron un metaanálisis de estudios controlados y aleatorizados sobre el efecto de los β-bloqueantes en la capacidad ambulatoria o en el período de resistencia.[43] Los resultados del análisis parecían indicar que los β-bloqueantes no merman la capacidad ambulatoria en la EAP, conclusión corroborada posteriormente por Paravastu et al.[42] En una reciente comparación entre el nebivolol y la hidroclorotiacida para tratar a enfermos hipertensos con claudicación intermitente tampoco se encontró que el primero modificara la deambulación.[44] Por último, los β-bloqueantes no modifican la calidad de vida de los pacientes con EAP y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) asociada.[45] No se debe suspender el tratamiento β-bloqueante de los pacientes con EAP y una indicación clara para su administración.

Abstinencia del tabaco

El consumo de cigarrillos es el factor más importante de riesgo para la aparición y progresión de la EAP.[46] Los fumadores activos sufren una EAP más grave, una claudicación más intensa y tienen una capacidad de esfuerzo menor que los exfumadores.[47,48] Estas diferencias son independientes del índice maléolo-braquial, es decir, el tabaquismo perjudica la función de la musculatura de los miembros inferiores a través de mecanismos que trascienden el descenso del flujo sanguíneo. La abstinencia del tabaco aumenta la probabilidad de mejora en la presión maleolar y en la tolerancia al esfuerzo de los enfermos con claudicación intermitente.[49] El tabaquismo continuado acelera la progresión de la EAP y aumenta el riesgo de isquemia crítica del miembro, pérdida de la permeabilidad del injerto y amputación.[50] La abstinencia del tabaco duplica la supervivencia a los 5 y 10 años de los enfermos con EAP sintomática; esta ventaja para la supervivencia se manifiesta ya en el primer año de la abstinencia.[51,52] Cerca de un tercio de los pacientes con EAP se interesan por el cese inmediato del hábito y están dispuestos a acudir a un programa formal para dejar el tabaco.[53] Toda intervención intensiva para que cese el tabaquismo, que incluya asesoramiento y ayudas farmacológicas, aumenta mucho las tasas de abstinencia a corto plazo.

Las ayudas farmacológicas para dejar de fumar abarcan la reposición de nicotina, el clorhidrato de bupropión y la vareniclina. El bupropión es un inhibidor débil de la captación neuronal de noradrenalina y dopamina, pero no modifica la serotonina. La vareniclina estimula la dopamina, con lo que disminuye el ansia por el tabaco y los síntomas de abstinencia, pero también bloquea los receptores nicotínicos. Eisenberg et al. efectuaron un metaanálisis de 69 estudios de carácter doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado para dejar de fumar, en los que intervinieron, en total, 32.908 participantes y se efectuó un análisis de los resultados con validación bioquímica. El bupropión, la vareniclina y el tratamiento de reposición nicotínica prácticamente duplicaron las posibilidades de dejar de fumar, en comparación con el placebo (fig. 35-3).[54] Además, la vareniclina se asoció a una tasa doble de abstinencia del tabaco, con relación al bupropión, en los estudios

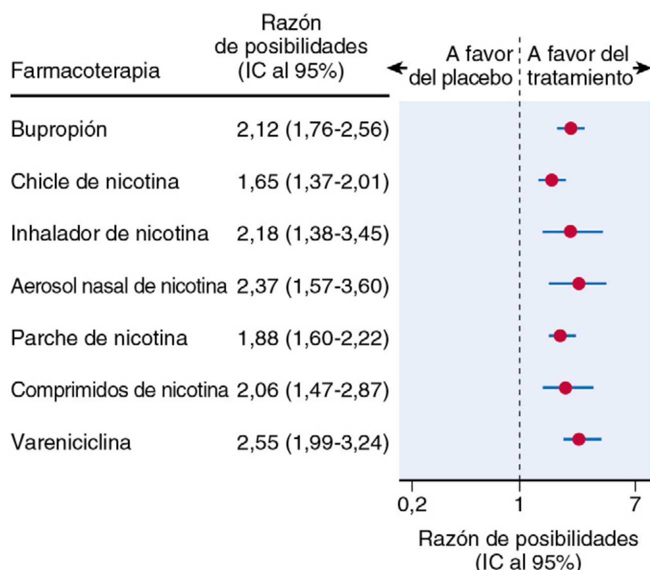


FIGURA 35-3 Farmacoterapia para abandonar el tabaquismo y eficacia clínica. Los datos se ajustaron en función de la edad media, el sexo y el número medio de cigarrillos consumidos al día. *IC,* intervalo de confianza. *(Tomado de Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials.* CMAJ *2008;179[2]:135-144.)*

Cuadro 35-1 Recomendaciones de clase I para que los pacientes con enfermedad arterial periférica dejen de fumar

1. En cada visita se interrogará a los fumadores o exfumadores por este hábito. (*Peso de la evidencia:* A)
2. Se ofrecerá asesoramiento a los pacientes y se elaborará un plan para abandonar el hábito que abarque la farmacoterapia y/o la remisión a un programa para dejar de fumar. (*Peso de la evidencia:* A)
3. Cada uno de los clínicos que atiendan a personas con enfermedad arterial periférica de los miembros inferiores, que fumen cigarrillos o que consuman otro tipo de tabaco, recomendará la abstinencia del tabaco y les ofrecerá terapia conductual farmacológica. (*Peso de la evidencia:* C)
4. Si no existe ninguna contraindicación ni otra indicación clínica que lo impida, los médicos ofrecerán uno o más tratamientos farmacológicos: vareniclina, bupropión y tratamiento de reposición nicotínica. (*Peso de la evidencia:* A)

Tomado de Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline). *Vasc Med* 2011;16(6):452-476.

comparativos directos. Las tasas absolutas de abandono del tabaco variaron entre el 13 y el 26%, es decir, la mayoría de los pacientes que recibieron farmacoterapia para dejar de fumar no logran suspender este hábito. Las guías modernas del ACC/AHA de 2005 para tratar la EAP y las recomendaciones para que los pacientes con EAP dejen de fumar se resumen en el cuadro 35-1. [5]

Diabetes

En ningún estudio clínico se ha investigado si el tratamiento hipoglucemiante intensivo mejora los resultados cardiovasculares de los pacientes con EAP y diabetes. Las guías del ACC/AHA para tratar la EAP aconsejan una hemoglobina A1c inferior al 7% para reducir las complicaciones microvasculares y mejorar, en principio, los resultados cardiovasculares (clase IIa, PE C).[4] Desde que se publicó la guía se ha examinado en tres grandes estudios clínicos si la mejora intensiva de la glucemia comporta una mejora de los resultados cardiovasculares. En conjunto, el descenso intensivo de la glucosa en estos estudios no redujo el riesgo de episodios cardiovasculares en la diabetes.[55] Las guías de prevención secundaria de la AHA/ACC 2011 han rebajado, en consecuencia, esta recomendación (clase IIb, PE C).[25] Las medidas generales, por ejemplo, la actividad física diaria, la corrección del peso, el control de la presión arterial y el control de los lípidos, se recomiendan a todos los enfermos diabéticos (clase I, PE B).

Claudicación intermitente

La claudicación intermitente merma de forma llamativa la calidad de vida, que se puede mejorar aliviando los síntomas e incrementando la distancia recorrida.[56,57] Si el paciente con claudicación es apto, la primera medida consiste en un entrenamiento con ejercicios supervisados. Según un metaanálisis de 21 estudios, efectuado por Gardner y Poehlman,[58] los ejercicios supervisados mejoran el tiempo recorrido sin dolor en un 180% y la distancia máxima recorrida por los enfermos con claudicación intermitente en un 120%. En un metaanálisis de estudios controlados y aleatorizados se concluyó que el ejercicio mejoraba la capacidad ambulatoria máxima en un 150%, por término medio (intervalo: 75-230%), en comparación con los programas de ejercicios no supervisados.[59] La mejoría de la capacidad ambulatoria alcanzada con el entrenamiento físico superó la de la farmacoterapia y resultó parecida a la de la revascularización.[4] En el estudio Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER), el entrenamiento con ejercicios supervisados indujo una mejoría mayor del tiempo máximo recorrido y una mejoría menor de la calidad de vida específica de la EAP que la revascularización con endoprótesis entre pacientes con EAP aortoilíaca y claudicación; ambos tratamientos ofrecieron resultados muy superiores a los del tratamiento conservador óptimo únicamente.[60] En las guías del ACC/AHA para la EAP se aconseja, como modalidad inicial de tratamiento para los enfermos con claudicación intermitente, un programa de entrenamiento supervisado (clase I, PE A; fig. 35-4). Este programa debería consistir en sesiones de, al menos, 30 a 45 min de duración, tres veces por semana durante un mínimo de 12 semanas. La cinta de correr y el senderismo son los ejercicios más beneficiosos y la carga de trabajo debe causar síntomas de claudicación moderada al cabo de 3 a 5 min. Tras un descanso breve se repite el patrón de ejercicios y reposo. Antes de iniciar el programa de ejercicios, la prueba convencional de esfuerzo, con cinta sin fin y monitorización electrocardiográfica (ECG) de 12 derivaciones permite detectar la inestabilidad isquémica, arrítmica y hemodinámica, a fin de que el programa de ejercicio resulte seguro.

Pentoxifilina

La pentoxifilina, un derivado metilxantínico, fue el primer medicamento aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para tratar la claudicación intermitente. Entre los mecanismos propuestos que mejoran la claudicación se encuentran el descenso de la viscosidad sanguínea, la adherencia plaquetaria y el fibrinógeno y la mejora de la deformabilidad eritrocítica. En el estudio más amplio sobre los efectos de la pentoxifilina en la claudicación intermitente, el Scandinavian Study Group sobre 150 pacientes, no se apreció una mejora significativa de la distancia recorrida sin dolor o máxima, en comparación con un placebo. En un metaanálisis de estudios clínicos se comprobó que la pentoxifilina surtía un efecto beneficioso leve, pero significativo, sobre la claudicación intermitente pero existe controversia en torno a que dicho beneficio resulte significativo.[61,62]

Cilostazol

El cilostazol, un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) de tipo 3, fue el segundo medicamento aprobado por la FDA para la claudicación intermitente. Sus dos efectos fisiológicos principales consisten en vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria, pero no está claro como mejora la claudicación. En un metaanálisis, por pacientes, de nueve estudios se comprobó que el cilostazol mejora significativamente la distancia máxima recorrida, en una media de 42,1 m, en comparación con un placebo ($P < 0{,}0001$).[63] A pesar del posible aumento de la mortalidad asociado con el uso de los inhibidores de PDE de tipo 3, no se apreció ningún efecto sobre la tasa de mortalidad (HR: 0,95; IC al 95%: 0,68-1,35). En un único estudio comparativo directo, el cilostazol mejoró la claudicación intermitente significativamente más que la pentoxifilina y el placebo, pero la pentoxifilina no se mostró distinta al placebo.[62] Los efectos adversos más comunes, generalmente de intensidad leve, son cefalea, diarrea, deposiciones anómalas, infección, retinitis y edema periférico.[64] El cilostazol está contraindicado para los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y alteraciones graves de la función

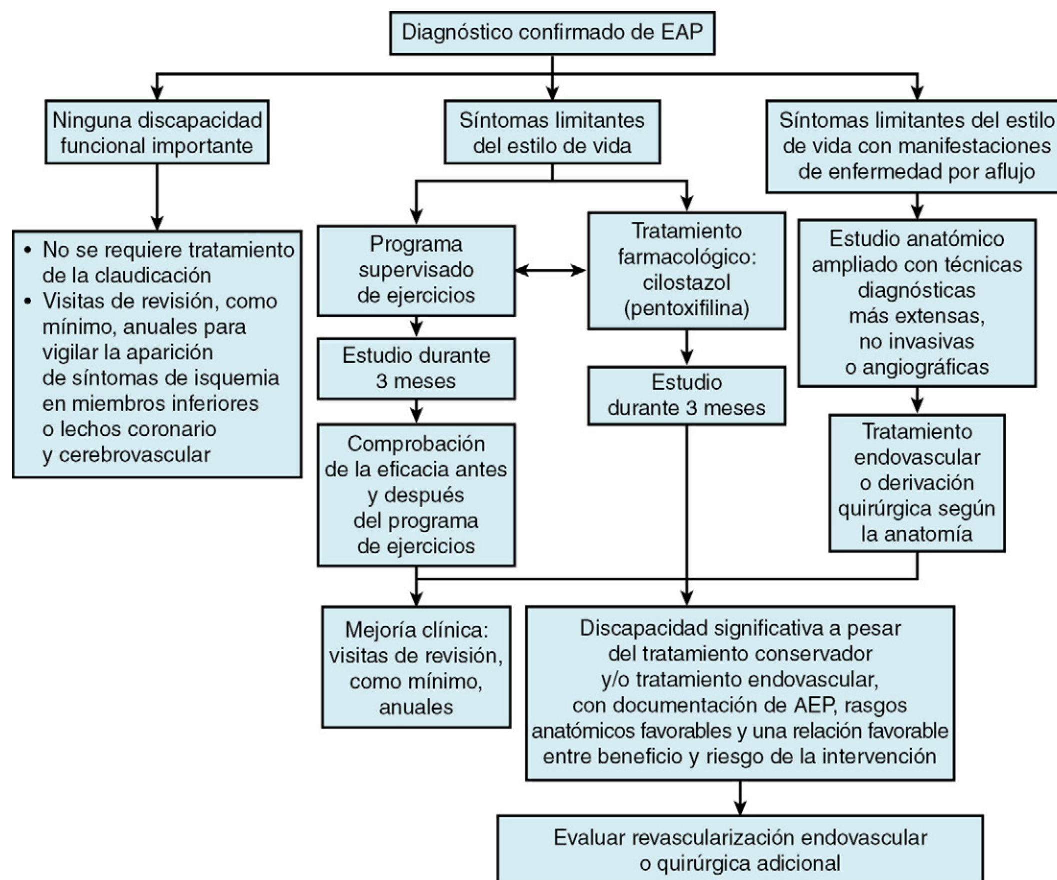


FIGURA 35-4 Tratamiento de la enfermedad arterial periférica *(EAP). (Modificado de Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic).* Circulation *2006;113[11]:e463-e654.)*

hepática o renal y se debe administrar, en dosis más bajas, a los pacientes que además toman diltiacem, omeprazol u otros inhibidores de las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4 del citocromo (CY) P-450.

Tratamiento perioperatorio para la cirugía vascular no cardíaca

Los pacientes sometidos a cirugía vascular no cardíaca corren más riesgo de presentar episodios cardiovasculares adversos perioperatorios. Los elementos que mejor predicen las complicaciones cardíacas son los síndromes coronarios inestables, la insuficiencia cardíaca descompensada, el bloqueo auriculoventricular de alto grado, la taquicardia ventricular o las arritmias supraventriculares no controladas, y la valvulopatía grave.[65] Para reducir el riesgo cardíaco de la cirugía vascular se recurre, a menudo, a tratamientos farmacológicos con β-bloqueantes, estatinas y antiagregantes.

β-bloqueantes

La administración perioperatoria y postoperatoria óptima de β-bloqueantes reduce el riesgo de IM y muerte asociadas a la cirugía vascular no cardíaca. La aplicación óptima pasa por iniciar el tratamiento β-bloqueante, por lo menos, 7 días antes de la operación con un preparado de acción larga, para alcanzar una frecuencia cardíaca menor de 60 lpm en el preoperatorio y de 80 lpm en el quirófano y después de la operación, evitando cuidadosamente la hipotensión postoperatoria.[66] Las guías perioperatorias del ACC/AHA aconsejan mantener el bloqueo β perioperatorio después de la cirugía si el paciente recibe β-bloqueantes para tratar, por ejemplo, una angina o una arritmia (clase I, PE C) o si se somete a cirugía vascular y tiene signos de isquemia coronaria en las pruebas preoperatorias (clase I, PE B).[67] Los β-bloqueantes también se aconsejan para los pacientes, cuyo estudio preoperatorio revela una EAC o un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, definido por la presencia de varios factores de riesgo clínico (clase II, PE B). Los pacientes sometidos a cirugía vascular que tienen un riesgo cardíaco bajo o signos de isquemia extensa en la ecocardiografía de esfuerzo con dobutamina (cinco o más segmentos) no se benefician, en ocasiones, de los β-bloqueantes.[68,69]

Estatinas

La retirada de las estatinas en el período perioperatorio aumenta llamativamente el riesgo de IM y de muerte.[70] El comienzo preoperatorio del tratamiento muy intensivo con estatinas de larga acción reduce el riesgo de IM y de muerte entre los enfermos con un riesgo cardiovascular elevado sometidos a cirugía vascular.[71-73] La intensificación del tratamiento estatínico comporta un descenso en el riesgo de IM y de mortalidad cardiovascular en el postoperatorio, en comparación con los tratamientos estatínicos de intensidad reducida.[74]

Tratamiento antiagregante

La importancia de los antiagregantes para prevenir las complicaciones cardíacas de la cirugía vascular no cardíaca se desconoce.[75] Según un análisis decisorio, el ácido acetilsalicílico brindaría un descenso pequeño (0,73%) de la tasa perioperatoria de mortalidad, a expensas de un incremento del 2,46% en las complicaciones hemorrágicas.[76]

Tratamiento intervencionista de la enfermedad arterial periférica

Los avances en las técnicas quirúrgicas y endovasculares han permitido ampliar significativamente el número de pacientes y el ámbito de los trastornos que se pueden corregir con la revascularización. No obstante, conviene recordar que, a pesar de este cambio revolucionario en el arsenal terapéutico frente a la EAP, la corrección de la enferme-

dad causada por la ateroesclerosis generalizada a través de medidas generales intensivas y medicación sigue resultando determinante para prevenir los futuros episodios cardiovasculares y prolongar la vida de estos enfermos.

Los pacientes con una enfermedad arterial de los miembros inferiores suelen estar igualmente preocupados por el dolor, que disminuye su calidad de vida. Asimismo, temen a futuras complicaciones en los miembros, como ulceraciones, destrucción de tejido y amputaciones. Aquellos con claudicación intermitente o una isquemia crítica en la extremidad experimentan una peor calidad de vida, a juzgar por las escalas subjetivas, que los enfermos con insuficiencia cardíaca o EPOC avanzadas.[77] La revascularización mejora decisivamente la calidad de vida y previene estas terribles secuelas en los miembros.

Indicaciones de la revascularización

La AHA y el ACC respaldan la revascularización de la EAP entre los pacientes con isquemia crítica del miembro y aquellos con una claudicación que limita la vida y produce una discapacidad importante, a pesar de la fisioterapia (ejercicios) y/o del tratamiento farmacológico.[4]

La revascularización quirúrgica ha representado, desde hace tiempo, el tratamiento de base para la reconstrucción arterial pero, dada la tasa relativamente alta de morbilidad y mortalidad cardiovascular perioperatoria de los enfermos con EAP, se ha reservado para los casos de isquemia crítica del miembro o de claudicación grave. La durabilidad de la derivación aortofemoral y de la derivación infrainguinal con la vena safena autóloga continúa siendo la referencia para comparar los tratamientos endovasculares.[78]

Hay pocos estudios aleatorizados y bien diseñados sobre la importancia y la eficacia de las intervenciones endovasculares. En un estudio aleatorizado de comparación entre la angioplastia con balón y el tratamiento farmacológico frente a la claudicación unilateral se observó que la angioplastia con balón proporciona una distancia recorrida superior sin dolor, un índice maléolo-braquial más alto y una tasa mayor de permeabilidad vascular.[79] El metaanálisis de la intervención con angioplastia transluminal percutánea (PTA) frente a la terapia con ejercicios en casos de claudicación puso de relieve una calidad de vida similar y una capacidad funcional mayor, con un índice maléolo-braquial mejorado, en el grupo de revascularización.[80] En el estudio Bypass Versus Angioplasty in Severe Ischemia of the Leg (BASIL), se aleatorizó la revascularización percutánea o quirúrgica a 452 pacientes con isquemia crítica del miembro y enfermedad infrainguinal. Según los resultados iniciales, publicados en 2005, ambas estrategias comportaron variables primarias equivalentes de supervivencia sin amputación (57 frente a 52%; P = no significativa) a los 3 años del seguimiento.[81] Los análisis ulteriores revelaron que, entre los pacientes que habían sobrevivido más de 2 años, los sometidos a revascularización quirúrgica mostraron un aumento de 7,3 meses en la supervivencia global ($P = 0{,}02$).[82]

La preferencia de pacientes y médicos por los tratamientos mínimamente invasivos y los avances en las técnicas endovasculares, que proporcionan una durabilidad parecida a la de la revascularización quirúrgica, explican el incremento sustancial en el número de intervenciones endovasculares efectuadas por cardiólogos, cirujanos vasculares y radiólogos intervencionistas.[83] La elección de la revascularización endovascular, frente a la quirúrgica, depende de consideraciones anatómicas y de la comorbilidad del paciente, que puede modificar el equilibrio entre riesgo y beneficio de una intervención concreta. En el Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document (TASC), las lesiones se clasifican en cuatro grupos según su idoneidad para la revascularización endovascular o quirúrgica, que depende de la localización, la longitud del segmento arterial dañado y la presencia de una enfermedad oclusiva o, por el contrario, estenótica (fig. 35-5).[78] La superposición entre las categorías endovascular y quirúrgica refleja el panorama tan cambiante de las lesiones que se pueden abordar por vía endovascular y la dificultad para estratificar todas las variables de la anatomía de un paciente concreto con un algoritmo exhaustivo.

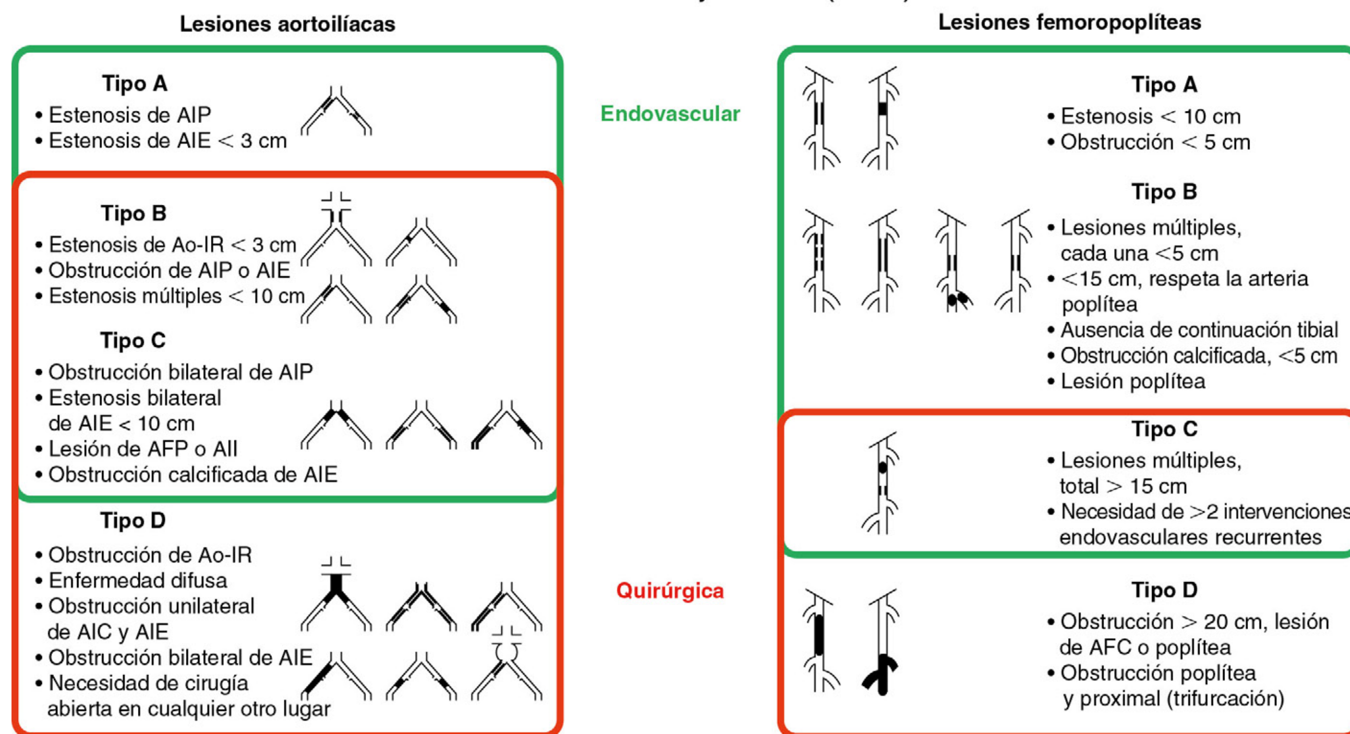


FIGURA 35-5 La declaración Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) ofrece recomendaciones para la revascularización quirúrgica o endovascular en función de la localización y gravedad de la enfermedad arterial periférica. La intervención endovascular constituye una estrategia idónea de primera línea para las lesiones TASC A y B, mientras que se prefiere la revascularización quirúrgica para las lesiones TASC D. Las enfermedades de la categoría TASC C se pueden abordar con cualquiera de estas estrategias. *AFP,* arteria femoral primitiva; *AIE,* arteria ilíaca externa; *AII,* arteria ilíaca interna; *AIP,* arteria ilíaca primitiva; *Ao-IR,* porción infrarrenal de la aorta. *(Tomado de Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease [TASC II].* J Vasc Surg *2007;45[Suppl S]:S5-S67.)*

Consideraciones técnicas

La planificación cuidadosa de la revascularización endovascular mejora las posibilidades de éxito de la intervención y puede evitar complicaciones. Las pruebas diagnósticas no invasivas se solicitarán antes que las invasivas. La ecografía arterial, las mediciones de la presión con Doppler segmentario, la angiografía por tomografía computarizada (ATC) y la angiografía por resonancia magnética (ARM) facilitan un mejor reconocimiento de la localización y extensión de la enfermedad arterial, lo que ayuda a establecer la idoneidad anatómica para la revascularización endovascular y a evaluar el abordaje vascular óptimo para tratar satisfactoriamente a un paciente concreto. La selección estratégica de la guía de acceso puede marcar la diferencia entre el éxito y el fracaso de una técnica particular. La enfermedad aortoilíaca proximal debe abordarse, en principio, mediante acceso retrógrado ipsolateral por la arteria femoral primitiva. Las lesiones obstructivas cercanas o inferiores al ligamento inguinal (arteria ilíaca externa, femoral primitiva, femoral superficial, femoral profunda y poplítea) suelen abordarse por vía retrógrada a través de la arteria femoral primitiva contralateral. La evaluación diagnóstica y el tratamiento del vaso diana se realizan a continuación «sobre y por encima» de la bifurcación ilíaca. La enfermedad infrapoplítea distal –es decir, la que afecta a las arterias tibial anterior, tibial posterior y peronea– suele abordarse más bien con un acceso anterógrado ipsolateral. A menudo se precisa más de un acceso vascular; por ejemplo, se emplea un acceso bilateral por la femoral primitiva para tratar la enfermedad de la bifurcación aórtica, y el acceso al miembro inferior se logra a través de las arterias radial o braquial cuando se aborda una obstrucción de la ilíaca primitiva tanto desde «arriba» como desde «abajo». Las vainas de 5 Fr suelen resultar adecuadas para la angiografía diagnóstica, pero casi todas las intervenciones exigen una vaina de 6 Fr, como mínimo, y un acceso mayor si se emplean dispositivos especializados, endoprótesis de diámetro mayor o endoprótesis recubiertas.

El uso de antiagregantes y anticoagulantes alrededor de la intervención se ha extrapolado sobre todo de la literatura médica sobre intervenciones coronarias. De ordinario, se aplica ácido acetilsalicílico (325 mg) antes de la intervención y, si esta es programada, se suministra clopidogrel (carga de 300 a 600 mg y luego 75 mg/día). Se aplica heparina por vía intravenosa (i.v.), en una dosis basada en el peso, hasta alcanzar un tiempo de coagulación activada de 250 a 300 s, si bien los inhibidores directos de la trombina, como la bivalirudina, se están utilizando cada vez más; los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa no se emplean demasiado en las intervenciones periféricas. Las guías utilizadas en las intervenciones periféricas varían desde 0,014 hasta 0,035 pulgadas, dependiendo del tamaño del vaso tratado y del grado de soporte que se precisa para liberar el balón o la endoprótesis. Como principio general, se escogerá el sistema de guías, balones y endoprótesis con el mínimo perfil necesario para terminar satisfactoriamente la intervención. Los balones de angioplastia pueden ser distensibles, no distensibles y cortantes, y los balones impregnados de fármacos liberan una serie de fármacos en investigación y factores proangiógenos. Las principales categorías de endoprótesis son las endoprótesis que se expanden con balón, las autoexpandibles, las recubiertas y las endoprótesis liberadoras de fármacos (ELF). La elección de la endoprótesis depende, de forma característica, del territorio vascular o tratado y, hasta cierto punto, de la preferencia del operador. Las técnicas complementarias, como la aterectomía, la braquiterapia vascular y la crioterapia, pueden resultar útiles en situaciones concretas. Las ventajas y los inconvenientes de estas técnicas se exponen en las secciones siguientes.

Enfermedad aortoilíaca

Las lesiones obstructivas que afectan a la porción distal de la aorta y a las arterias ilíaca primitiva, ilíaca interna e ilíaca externa se denominan de manera colectiva *enfermedad de aflujo*. Los pacientes con una enfermedad obstructiva aortoilíaca acuden al médico con una claudicación clásica en la pantorrilla o síntomas menos característicos, como molestias en las nalgas o en el muslo y disfunción eréctil. Si existe una enfermedad multivascular, que incluye una lesión aortoilíaca susceptible de revascularización endovascular, el tratamiento de la enfermedad aortoilíaca proximal únicamente suele aliviar los síntomas y se aconseja, por este motivo, como estrategia inicial (fig. 35-6).

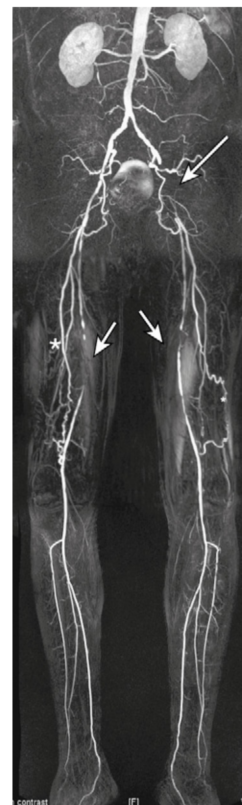


FIGURA 35-6 Enfermedad arterial periférica en varios niveles con oclusión aortoilíaca (aflujo) y de la AFS (infrainguinal). En esta angiografía por resonancia magnética se aprecia la obstrucción de la arteria ilíaca externa izquierda y de la AFS bilateral. Se observan redes colaterales extensas a ambos lados desde la arteria femoral profunda, que reconstituyen el flujo por la porción distal de las arterias femorales superficiales y facilitan la perfusión de los vasos infrapoplíteos, relativamente poco dañados.

Las comparaciones directas entre la revascularización endovascular y quirúrgica en la enfermedad ilíaca se limitan, en esencia, a la angioplastia con balón frente a la cirugía de revascularización. En estos estudios se han obtenido resultados equivalentes con ambas estrategias,[84] si bien las endoprótesis ofrecen una durabilidad a largo plazo mayor que la angioplastia con balón. De acuerdo con un metaanálisis de 2.000 intervenciones ilíacas endovasculares, la permeabilidad a los 4 años de las lesiones tratadas con endoprótesis mejoró en un 43%, en contraposición con las lesiones tratadas solo por angioplastia con balón.[85] En el estudio Safety and Efficacy of Express LD to Treat Stenosed or Occlusive Atherosclerotic Disease in Iliac Arteries (MELODIE), la permeabilidad primaria y asistida a los 2 años de una endoprótesis ilíaca exclusiva, de balón expandible, llegó al 87,8 y al 98,2%, respectivamente.[86] La estrategia de colocación primaria de la endoprótesis frente a colocación provisional de la endoprótesis, caso de obtener un resultado poco óptimo de la angioplastia, se ha examinado en una serie de estudios clínicos. Las dos estrategias resultan equivalentes frente a lesiones focales no oclusivas y la durabilidad notificada tras un seguimiento medio de 5,6 años no varía; los cirujanos lograron evitar el uso de una endoprótesis en el 63% de las intervenciones.[87] Sin embargo, en la mayoría de las intervenciones aortoilíacas actuales se coloca una endoprótesis y hoy el tratamiento endovascular se considera la medida preferida de revascularización en la mayoría de las lesiones aortoilíacas, ya que los resultados de la intervención (éxito > 90%) y la permeabilidad a largo plazo (del 74 al 87% a los 3 años) se corresponden con los de la revascularización quirúrgica.[84]

En una serie de estudios se ha investigado el tipo ideal de endoprótesis. Las endoprótesis de balón expandibles proporcionan una resistencia radial mayor, tienen un acortamiento menor y se pueden colocar con más precisión que las endoprótesis autoexpandibles de nitinol. De ordinario, la lesión de la bifurcación aortoilíaca se trata con endoprótesis de balón expandibles que se despliegan simultáneamente (fig. 35-7). Las endoprótesis autoexpandibles de nitinol son más flexibles y se pueden liberar mejor; su conformación se adapta mejor a los vasos tortuosos y dilatados

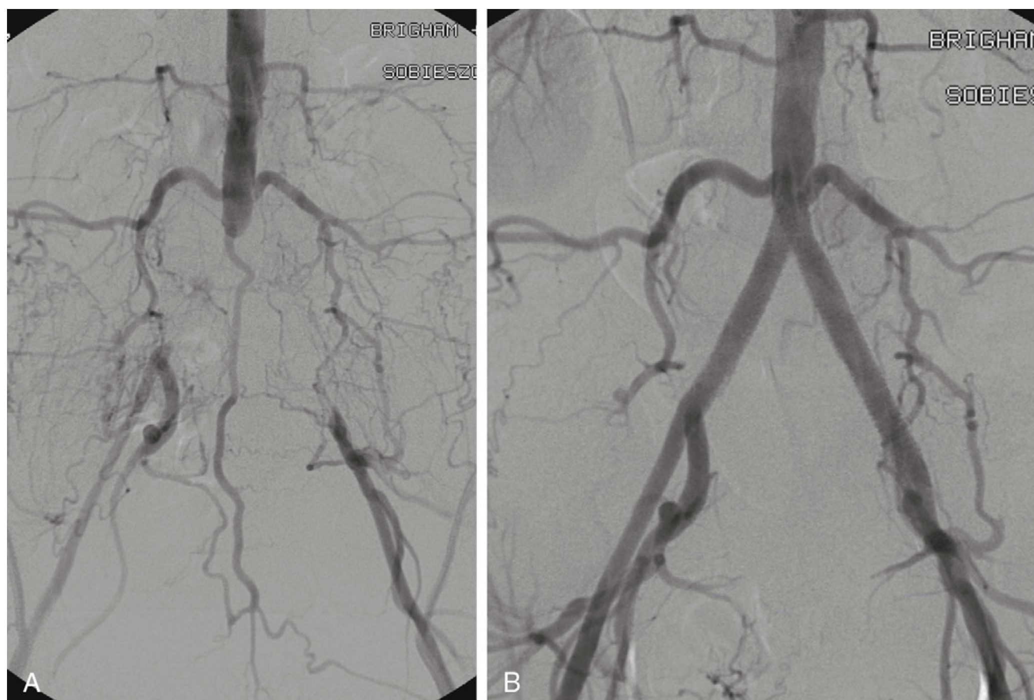


FIGURA 35-7 Tratamiento satisfactorio con endoprótesis expandibles con balón y desplegadas simultáneamente en una enfermedad aortoilíaca obstructiva. **A.** En la angiografía de substracción digital se aprecia obstrucción de la porción distal de la aorta y de sendas arterias ilíacas primitivas de un enfermo con claudicación y ausencia de pulsos femorales. **B.** Tras la colocación de endoprótesis aortoilíacas, se restaura el flujo. En la bifurcación ilíaca se prefieren las endoprótesis expandibles con balón por su mayor resistencia radial y la precisión en su despliegue, si se compara con las endoprótesis autoexpandibles de nitinol.

y a las zonas donde la compresión y la flexión externas suponen un problema, como puede ser la arteria ilíaca externa cuando se aproxima al ligamento inguinal (fig. 35-8). En el estudio Cordis Randomized Iliac Stent Project (CRISP) no se encontró ninguna diferencia en la permeabilidad a largo plazo entre los dos tipos de endoprótesis autoexpandibles, nitinol o acero inoxidable.[88] Las endoprótesis cubiertas se han utilizado tradicionalmente para tratar aneurismas ilíacos, fístulas arteriovenosas (AV) y como rescate para el acceso a la hemodiálisis y, en ocasiones, resultan salvadoras si se perfora o rompe la arterial ilíaca; no obstante, tienen más aplicaciones frente a la enfermedad ateroesclerótica obstructiva. Tradicionalmente, las endoprótesis cubiertas están revestidas de una capa de politetrafluoroetileno (PTFE) en la superficie íntima, pero también se han explorado otros materiales. Estos materiales se han fabricado para las plataformas de endoprótesis expandibles de balón y autoexpandibles. Entre las ventajas potenciales de las endoprótesis cubiertas cabe citar la barrera física que confiere el PTFE, que evita la proliferación de tejido a través de las celdas abiertas en los armazones de la endoprótesis como consecuencia de la hiperplasia neointimal o de la progresión de la enfermedad. Curiosamente, en los bordes distal y proximal de las endoprótesis puede seguir apareciendo hiperplasia y reestenosis. Según un estudio retrospectivo y no aleatorizado de 54 pacientes con enfermedad de la bifurcación ilíaca tratados con endoprótesis simultáneas «en beso», las endoprótesis cubiertas proporcionaron una permeabilidad primaria mayor (92 frente a 62%; $P = 0,02$) tras un seguimiento de 29,5 meses, en comparación con las endoprótesis metálicas desnudas.[89] La endoprótesis Viabahn es un dispositivo cubierto y autoexpandible aprobado por la FDA para uso endovascular y su importancia en las intervenciones sobre el número inferior se aclarará en el estudio aleatorizado iCast Atrium Registry Ultrasound Study (ICARUS).

Enfermedad femoropoplítea

La arteria femoral superficial (AFS) resulta singular porque discurre a lo largo del muslo sin apenas emitir ramas importantes y está sometida a una serie de fuerzas que modifican la dinámica del flujo, como extensión, flexión, contracción, torsión y compresión. El resultado es que la AFS es una de las arterias que más se afecta en los pacientes con

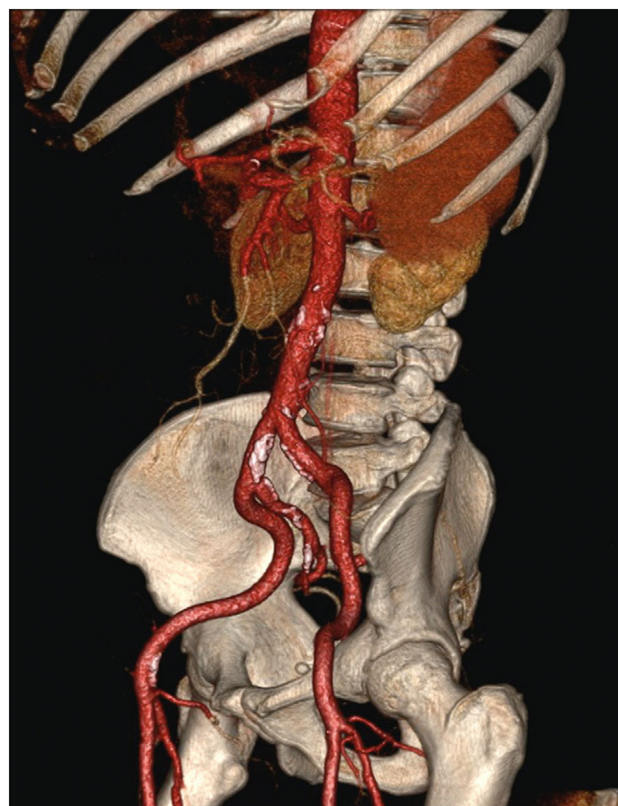


FIGURA 35-8 Los segmentos arteriales de zonas sometidas a tortuosidad, flexión y torsión son los adecuados para el tratamiento con endoprótesis flexibles autoexpandibles. En esta imagen se observa una visión oblicua de la reconstrucción de los vasos ilíacos en una imagen angiográfica por tomografía computarizada. El curso tortuoso de las arterias ilíacas externas, que abandonan la pelvis, se presta al tratamiento con endoprótesis autoexpandibles.

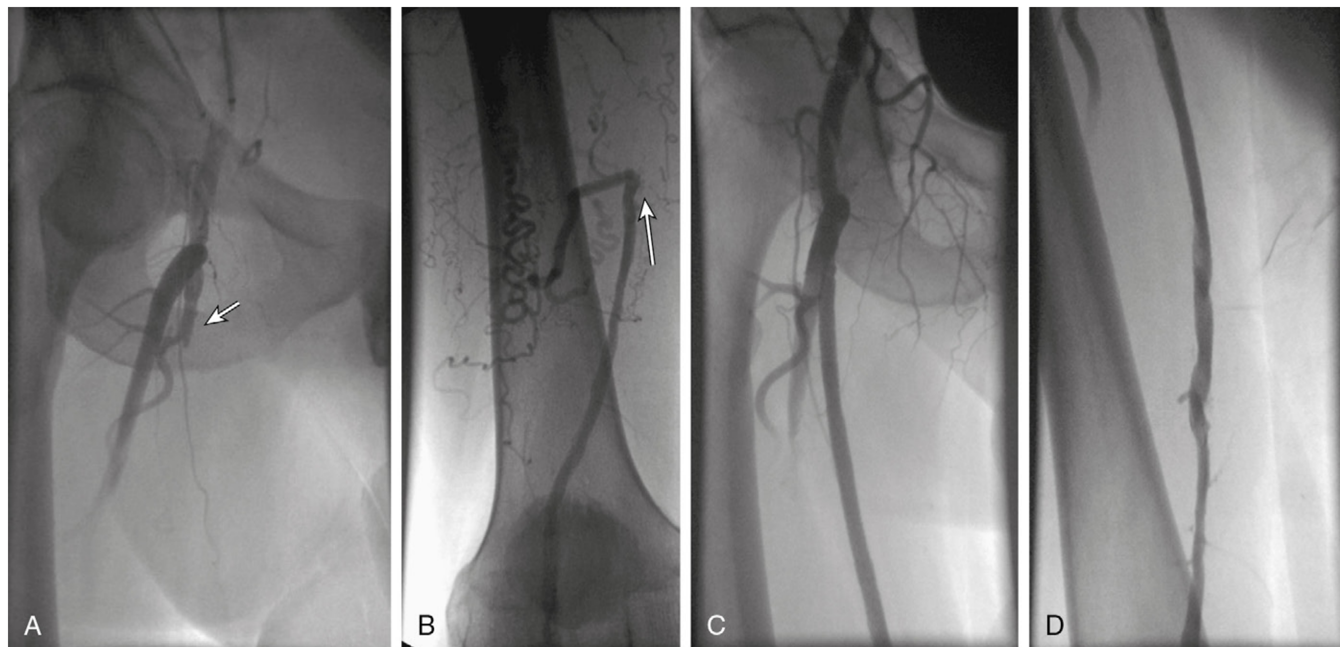


FIGURA 35-9 Obstrucción de un segmento largo de la arteria femoral superficial. Gracias a los avances en las herramientas endovasculares, hoy la enfermedad extensa de los vasos infrainguinales se puede tratar mediante intervención percutánea. **A.** Angiografía de las arterias femorales primitiva y profunda del lado derecho, con obstrucción proximal de la arteria femoral superficial *(flecha).* **B.** La arterial femoral superficial recibe flujo, por encima de la rodilla, a través de colaterales de la femoral profunda *(flecha).* **C** y **D.** El flujo se restaura por el vaso tras la colocación de endoprótesis autoexpandibles.

factores de riesgo para la EAP. Los pacientes con enfermedad de la AFS suelen presentar obstrucciones largas y redes colaterales que parten de la arteria femoral profunda e impiden la isquemia crítica del miembro, pero no proporcionan una perfusión suficiente para el ejercicio. Estas mismas fuerzas son las que explican el talón de Aquiles de las intervenciones sobre la AFS: dificultad para atravesar obstrucciones de segmentos largos y tasas altas de reestenosis. La fabricación de alambres hidrófilos, dispositivos de reentrada, balones de angioplastia de perfil bajo y endoprótesis autoexpandibles de nitinol ha aumentado llamativamente el número de lesiones en la AFS que se pueden abordar por vía endovascular (fig. 35-9).

La decisión de efectuar la angioplastia con balón, en lugar de colocar una endoprótesis, depende, en la AFS, de consideraciones anatómicas y se opone a las premisas de la arteria ilíaca, en la que el tratamiento preferido es la colocación primaria de endoprótesis. En dos estudios aleatorizados se comparó la angioplastia frente a la colocación de endoprótesis en la AFS, con resultados divergentes. En uno de ellos, las endoprótesis comportaron una durabilidad superior y resultados funcionales mejores que los de la ATP sola frente a lesiones segmentarias largas.[90] Sin embargo, la angioplastia con balón ofrece una durabilidad similar a la de la endoprótesis en las lesiones no obstructivas más cortas (<10 cm); la colocación provisional de endoprótesis se reserva para las disecciones u otros resultados inadecuados de la angioplastia (fig. 35-10).[91]

Sobre la AFS se colocan únicamente endoprótesis autoexpandibles debido a las fuerzas extrínsecas a las que está sometido el vaso. La fractura de la endoprótesis sigue preocupando, sobre todo en lesiones largas con endoprótesis superpuestas; la tasa de fracturas oscila entre el 2 y el 28% y depende de la composición y arquitectura de la endoprótesis.[92] Las endoprótesis cubiertas forradas de PTFE, como la endoprótesis Viabahn o la endoprótesis Fluency, se están investigando para aplicarlas sobre la SFA y la arteria ilíaca. Los datos provisionales obtenidos al cabo de 1 año en el estudio Viabahn Versus Bare Nitinol Stent in the Treatment of Long Lesion (≥8 cm) Superficial Femoral Artery Occlusive Disease (VIBRANT) revelan tasas más bajas de fractura de la endoprótesis Viabahn que de las endoprótesis tradicionales y autoexpandibles de nitinol.[93] Los dispositivos que se colocan en zonas de flexión articular activa, como sobre las arterias femoral primitiva y poplítea, son los que más tienden a romperse. Los nuevos diseños arquitectónicos de las endoprótesis han introducido cierto optimismo para el tratamiento endovascular de este subgrupo de lesiones. La endoprótesis Supera, un dispositivo de nitinol construido con seis filamentos de nitinol trenzado y entrelazado para incrementar la resistencia radial y la distensibilidad y minimizar la incidencia de fracturas, constituye un ejemplo. Según un registro de 177 pacientes con enfermedad femoropoplítea compleja, incluida una lesión extendida hasta la arteria poplítea en casi la mitad de las ocasiones, las tasas de permeabilidad primaria y secundaria alcanzaron, respectivamente, el 76,1 y el 91,9%, y la tasa de fractura de la endoprótesis llegó al 0% a los 24 meses del seguimiento. Estas nuevas endoprótesis requerirán una mejora y estudios adicionales; la angioplastia con balón o la revascularización quirúrgica con endoarterectomía y/o angioplastia con parche siguen constituyendo el tratamiento actual de referencia para la mayoría de las lesiones en las arterias femoral primitiva y poplítea.[94]

Dada la longitud de las endoprótesis que se precisa para combatir la enfermedad de la AFS y el riesgo subsiguiente de reestenosis, los investigadores han confiado en trasladar el uso de las ELF del territorio coronario al periférico. En un estudio se aleatorizó el tratamiento primario con una endoprótesis autoexpandible de nitinol, sin polímeros, liberadora de paclitaxel Zilver PTX frente a la angioplastia transluminal percutánea con colocación provisional de endoprótesis a 480 sujetos con una enfermedad femoropoplítea sintomática de longitud moderada (<140 mm) por encima de la rodilla. Tras un seguimiento de 12 meses, la colocación primaria de ELF se asoció a una mayor supervivencia sin episodios (90,4 frente a 82,6%; $P < 0,004$) y a una mayor permeabilidad primaria (83,1 frente a 32,8%; $P < 0,001$) que la ATP. Además, después de una ATP no satisfactoria, definida como una disección limitante del flujo, una estenosis residual mayor del 30% o un gradiente transluminal medio superior a 5 mmHg, se efectuó una aleatorización secundaria para la colocación provisional de ELF o de una endoprótesis metálica desnuda. Una vez más, la supervivencia sin episodios y la permeabilidad a los 12 meses favoreció a las ELF (89,9 frente a 73%; $P < 0,01$).[95] Sin embargo, no en todos los estudios han resultado favorecidas las ELF. En el estudio Sirolimus-Eluting Versus Bare Nitinol Stent for Obstructive Superficial Femoral Artery Disease (SIROCCO II) se aleatorizó una endoprótesis SMART, basada en polímeros y liberadora de sirolimús, o una endoprótesis metálica desnuda a 57 pacientes y no se halló ninguna ventaja significativa de la primera frente a la segunda, a tenor de la pérdida luminal tardía, las tasas de reestenosis binaria, los resultados clínicos o los resultados adversos a los 6 meses.[96] La técnica de liberación del fármaco a la pared arterial, para prevenir la reestenosis, se ha aplicado también a la angioplastia con balón. La insuflación prolongada de un balón impregnado del fármaco permite que se libere el fármaco hidrófilo hacia la íntima para prevenir la reestenosis, sin necesidad de colocar la endoprótesis. En el estudio Local Taxan with Short Time Exposure for Reduction of Restenosis in Distal

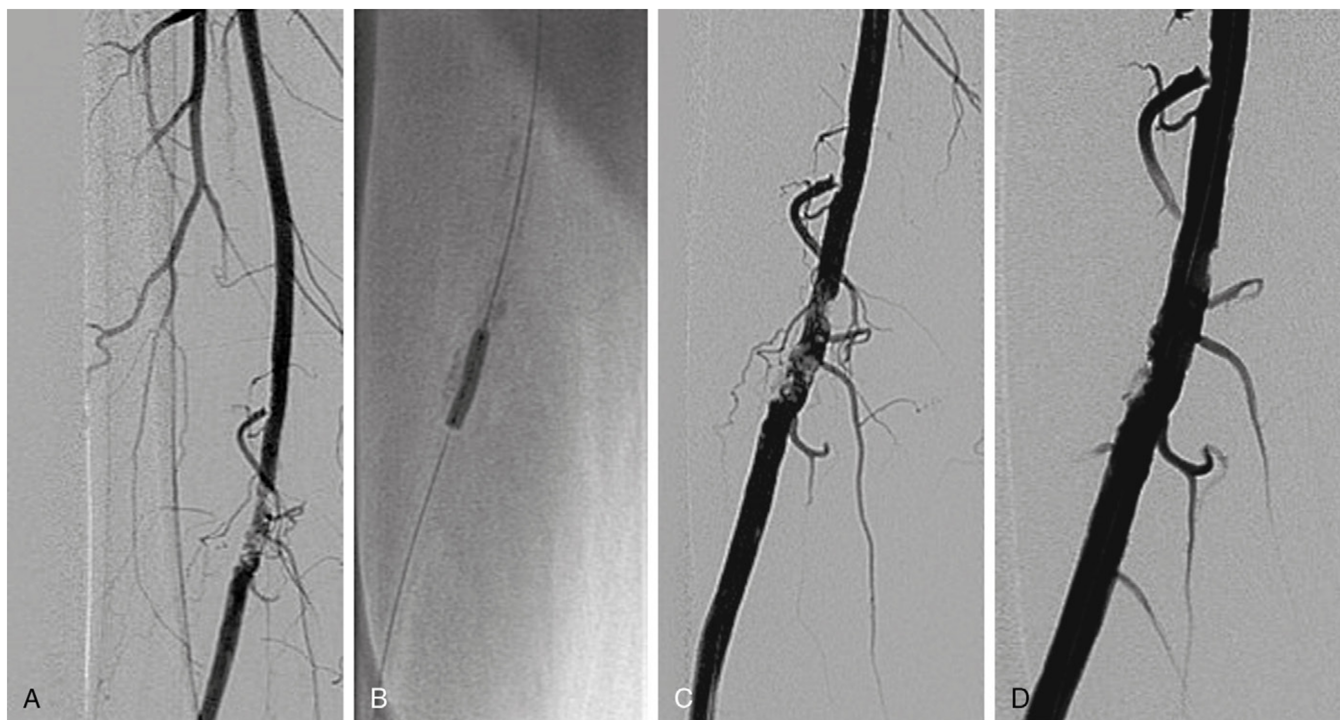


FIGURA 35-10 Las estenosis de segmentos cortos de la arteria femoral superficial se pueden corregir por angioplastia con balón, reservando las endoprótesis si el resultado no es favorable. **A.** En esta angiografía se aprecia una estenosis calcificada, focal e intensa de la parte central de la arteria femoral superficial derecha. **B.** Esta lesión se trató inicialmente mediante angioplastia con balón. **C.** Aspecto de la disección y del retroceso de la placa tras la angioplastia con balón. **D.** Después de colocar una endoprótesis autoexpandible de nitinol.

Arteries (THUNDER) se investigó el uso de balones de angioplastia, impregnados de paclitaxel, y se observó una tasa significativamente menor de reestenosis y una necesidad menor de repetir la revascularización, en comparación con la angioplastia tradicional (17 frente a 44%; $P = 0{,}01$), aunque no se comparó la colocación de ELF con la angioplastia frente a la estrategia de colocación primaria de endoprótesis (ELF o endoprótesis metálica).[97] En el estudio Femoral Paclitaxel (FemPac) se alcanzaron resultados parecidos tras comparar la angioplastia estándar con balón frente a una plataforma de balón con paclitaxel.[98] La heterogeneidad de estos resultados podría reflejar diferencias entre estos estudios, por ejemplo en el tipo de fármaco, la presencia del polímero, la arquitectura de la endoprótesis, la población de pacientes y las variables clínicas. Parece probable que la siguiente generación de endoprótesis para la anatomía femoropoplítea liberará fármacos y será importante proseguir las investigaciones para aclarar su función.

Enfermedad infrapoplítea

La revascularización de la EAP que afecta a las arterias situadas bajo la rodilla está indicada de forma primaria para la cicatrización de la herida o el rescate del miembro en casos de isquemia crítica. Las tasas de permeabilidad varían en función de la longitud del segmento dañado y de la permeabilidad arterial distal. Sin embargo, el objetivo en estos pacientes se centra más en la curación de la herida, en la evitación de la amputación y en el alivio del dolor más que en la permeabilidad vascular. Una vez satisfechas las demandas metabólicas exigentes de una herida en fase de cicatrización, la permeabilidad del vaso tibial se antoja menos determinante para mantener intactos los tejidos del pie. La angioplastia con balón suele constituir la referencia para tratar la enfermedad infrapoplítea (fig. 35-11). Si se compara con la cirugía de derivación, la angioplastia con balón proporciona tasas equivalentes de rescate del miembro (75,3 frente a 76%) y de supervivencia sin amputación (37,7 frente a 37,3%) y resulta bastante menos invasiva para esta población de pacientes con comorbilidad múltiple.[99] En algunas pequeñas series donde se emplearon ELF coronarias para tratar la enfermedad tibial por una isquemia crítica del miembro se obtuvieron resultados alentadores,[100] pero continúan los estudios aleatorizados más grandes, como Percutaneous Transluminal Angioplasty and Drug-Eluting Stents for Intrapopliteal Lesions in Critical Limb Ischemia (PADI), que arrojarán más luz sobre este subgrupo de lesiones.[101]

Angiogenia terapéutica

Una opción alentadora para tratar la enfermedad vascular periférica refractaria al tratamiento conservador y quirúrgico es la angiogenia con una proteína genética a través de la terapia con células troncales.[102] A diferencia de la revascularización tradicional, centrada en las soluciones macrovasculares mecánicas, la angiogenia busca mejorar la microcirculación estimulando la formación de nuevos capilares y vasos arteriales colaterales. Isner y Baumgartner describieron la administración por primera vez de un factor de crecimiento angiógeno, el plásmido phVEGF, a un paciente con EAP y obtuvieron resultados alentadores en un pequeño estudio no controlado.[103] Sin embargo, en los estudios controlados posteriores no se apreció ninguna ventaja de la administración de VEGF a pacientes con isquemia crítica del miembro.[104,105] La administración intramuscular del factor de crecimiento fibroblástico 1 (FGF-1) a pacientes con isquemia crítica del miembro redujo la necesidad de amputaciones en el estudio Therapeutic Angiogenesis Leg Ischemia Study for Management of Arteriopathy and Non-Healing Ulcer (TALISMAN), si bien no se alcanzó la variable principal, la curación de la úlcera.[106] En el estudio posterior de fase III NVIFGF Gene Therapy on Amputation-Free Survival in Critical Limb Ischemia (TAMARIS) tampoco se confirmó la utilidad de FGF-1 para la supervivencia sin amputación de pacientes con isquemia crítica del miembro.[107] La inyección intramuscular del vector del plásmido del factor de crecimiento hepatocítico (HGF) a pacientes con isquemia crítica del miembro incrementó la presión parcial transcutánea de oxígeno, en comparación con el placebo, pero no mejoró el índice maléolo-braquial ni alivió el dolor, ni mejoró la cicatrización de la úlcera ni evitó la amputación mayor.[108] En un estudio de fase I con el factor inducible por la hipoxia 1α (HIF-1α) se vislumbró un posible beneficio para el rescate del miembro con isquemia crítica; sin embargo, en el estudio controlado posterior, más amplio, no se detectó que la administración intramuscular de HIF-1α surtiera efecto entre pacientes con EAP y claudicación intermitente.[109] Los resultados de los estudios clínicos realizados hasta la fecha son frustrantes, pero es posible que aún se haga realidad el sueño de la angiogenia para tratar la isquemia crítica de la extremidad.[102]

Conclusiones

Los tratamientos endovasculares continúan mejorando y facilitan el tratamiento mínimamente invasivo de la enfermedad vascular más compleja. Los diseños nuevos de catéteres, guías, balones y endo-

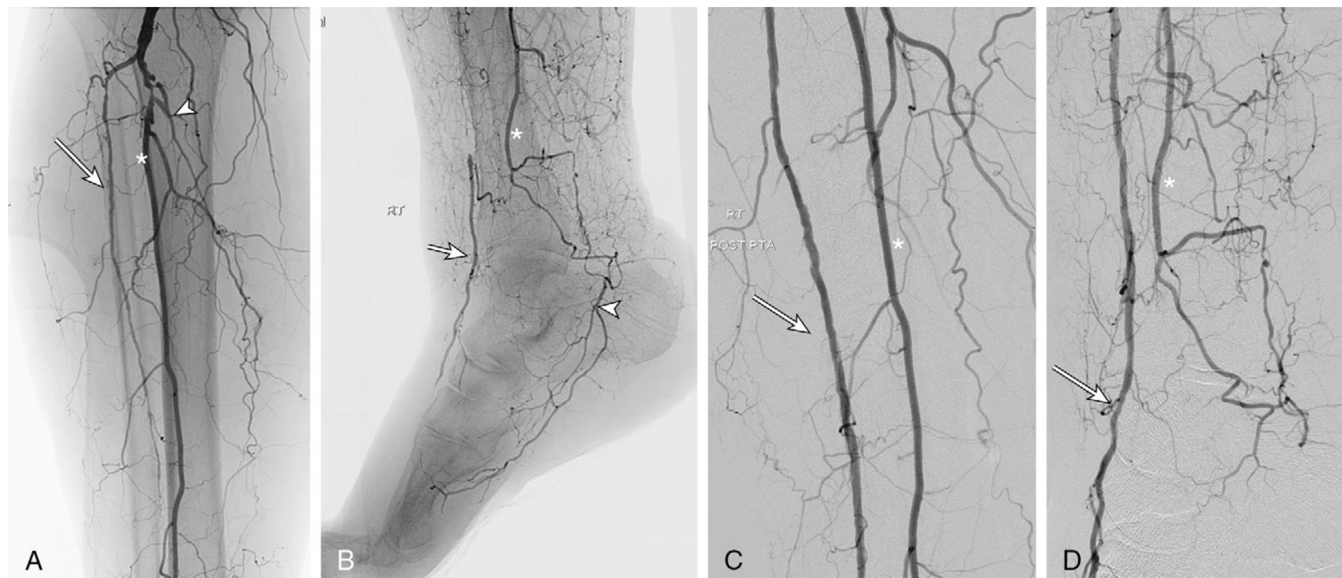


FIGURA 35-11 Angioplastia infrapoplítea para rescatar el miembro de un paciente con isquemia crítica. **A.** Enfermedad difusa y obstrucción distal de la arteria tibial anterior derecha *(flecha)*. La arteria tibial posterior presenta una obstrucción proximal *(cabeza de flecha)*. La arteria peronea *(asterisco),* que no proporciona flujo directo al pie, está permeable y tiene una estenosis proximal. **B.** Circulación del pie y reconstitución de la arteria tibial anterior como arteria dorsal del pie *(flecha)* y de la tibial posterior como arteria plantar *(cabeza de flecha)* a través de colaterales de la arteria peronea *(asterisco).* **C** y **D.** Después de la angioplastia con balón aparece un flujo inmediato en la arteria tibial anterior (**C,** *flecha*) y en la arteria dorsal del pie (**D,** *flecha*). La arteria peronea *(asteriscos)* continúa emitiendo colaterales para los vasos tibial posterior y plantar, que no fueron objeto de revascularización. Esta intervención facilitó una curación completa y permanente de una enorme úlcera del pie.

prótesis, junto con el material bioabsorbible y los sistemas de liberación farmacológica prometen mejorar todavía más los resultados a corto plazo y la permeabilidad a largo plazo. Los métodos biológicos, como la angiogenia terapéutica, podrían reforzar o en algunos casos suplantar a las técnicas mecánicas de revascularización mediante endoprótesis o cirugía de derivación. Se precisan evaluaciones rigurosas de estos nuevos tratamientos a través de estudios prospectivos y aleatorizados que orienten e informen de estas tecnologías. Además de los análisis de eficacia y seguridad, resultará crítico el examen del coste-efectividad para guiar la adopción y utilización de las nuevas técnicas. Las innovaciones técnicas continuarán expandiendo los límites de los tratamientos quirúrgicos y endovasculares mínimamente invasivos, pero el tratamiento conservador sigue constituyendo la base para combatir la ateroesclerosis generalizada como causa subyacente de la EAP. Para el tratamiento no invasivo de los enfermos con claudicación intermitente es necesario desarrollar nuevos medicamentos y que las entidades aseguradoras admitan la utilidad de la terapia con ejercicios supervisados. Un instrumento complementario y valiosísimo para aliviar el dolor, mejorar la calidad de vida y prevenir la destrucción de tejido y la imputación de subgrupos selectos de pacientes es la revascularización arterial, que cada vez más se aplica por vía endovascular. El tratamiento óptimo de las enfermedades de base y de las manifestaciones clínicas de la EAP solo puede ofrecerse de manera conjunta por angiólogos con experiencia en el tratamiento conservador, la terapia con ejercicios y la revascularización endovascular y quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hiatt WR, Goldstone J, Smith SC Jr, et al. Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: nomenclature for vascular diseases. *Circulation* 2008;118(25):2826-2829.
2. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation* 2011;124(1):17-23.
3. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286(11):1317-1324.
4. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *Circulation* 2006;113(11):e463-e654.
5. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline). *Vasc Med* 2011;16(6):452-476.
6. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992;135(4):331-340.
7. Goldhaber SZ, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Low-dose aspirin and subsequent peripheral arterial surgery in the Physicians' Health Study. *Lancet* 1992;340(8812):143-145.
8. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Goldhaber SZ, Hennekens CH. The effect of chronic platelet inhibition with low-dose aspirin on atherosclerotic progression and acute thrombosis: clinical evidence from the Physicians' Health Study. *Am Heart J* 1991;122(6):1588-1592.
9. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *Br Med J* 2008;337:a1840.
10. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303(9):841-848.
11. McDermott MM, Criqui MH. Aspirin and secondary prevention in peripheral artery disease: a perspective for the early 21st century. *JAMA* 2009;301(18):1927-1928.
12. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009;301(18):1909-1919.
13. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg* 2001;88(6):787-800.
14. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002;324(7329):71-86.
15. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348(9038):1329-1339.
16. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2009;30(2):192-201.
17. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999;282(21):2058-2067.
18. Anand S, Yusuf S, Xie C, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007;357(3):217-227.
19. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-1389.
20. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(20):1301-1307.
21. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1998;81(3):333-335.
22. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
23. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45(4):645-654, discussion 653-654.
24. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110(2):227-239.
25. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011;124(22):2458-2473.
26. McDermott MM, Mehta S, Greenland P. Exertional leg symptoms other than intermittent claudication are common in peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 1999;159(4):387-392.
27. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation* 2002;106(8):1024-1028.
28. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363(7):692-694, author reply 694-695.

29. Canner PL, Furberg CD, McGovern ME. Benefits of niacin in patients with versus without the metabolic syndrome and healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2006;97(4):477-479.
30. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-2572.
31. Mehler PS, Coll JR, Estacio R, et al. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2003;107(5):753-756.
32. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123(24):2799-2810.
33. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011;154(8):541-548.
34. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-153.
35. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, et al. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J* 2004;25(1):17-24.
36. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362(9386):782-788.
37. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351(20):2058-2068.
38. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359(12):1225-1237.
39. Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372(9644):1174-1183.
40. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358(15):1547-1559.
41. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(18):2217-2225.
42. Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38(1):66-70.
43. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991;151(9):1769-1776.
44. Diehm C, Pittrow D, Lawall H. Effect of nebivolol vs. hydrochlorothiazide on the walking capacity in hypertensive patients with intermittent claudication. *J Hypertens* 2011;29(7):1448-1456.
45. van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, et al. Beta-blockers and health-related quality of life in patients with peripheral arterial disease and COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:177-183.
46. Conen D, Everett BM, Kurth T, et al. Smoking, smoking status, and risk for symptomatic peripheral artery disease in women: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154(11):719-726.
47. Gardner AW. The effect of cigarette smoking on exercise capacity in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 1996;1(3):181-186.
48. Cahan MA, Montgomery P, Otis RB, et al. The effect of cigarette smoking status on six-minute walk distance in patients with intermittent claudication. *Angiology* 1999;50(7):537-546.
49. Quick CR, Cotton LT. The measured effect of stopping smoking on intermittent claudication. *Br J Surg* 1982;69(Suppl):S24-S26.
50. Lassila R, Lepantalo M. Cigarette smoking and the outcome after lower limb arterial surgery. *Acta Chir Scand* 1988;154(11–12):635-640.
51. Faulkner KW, House AK, Castleden WM. The effect of cessation of smoking on the accumulative survival rates of patients with symptomatic peripheral vascular disease. *Med J Aust* 1983;1(5):217-219.
52. Jonason T, Bergstrom R. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication: effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. *Acta Med Scand* 1987;221(3):253-260.
53. Hennrikus D, Joseph AM, Lando HA, et al. Effectiveness of a smoking cessation program for peripheral artery disease patients: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(25):2105-2112.
54. Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008;179(2):135-144.
55. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 2009;119(2):351-357.
56. Spronk S, White JV, Bosch JL, Hunink MG. Impact of claudication and its treatment on quality of life. *Semin Vasc Surg* 2007;20(1):3-9.
57. Mays RJ, Casserly IP, Kohrt WM, et al. Assessment of functional status and quality of life in claudication. *J Vasc Surg* 2011;53(5):1410-1421.
58. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain: a meta-analysis. *JAMA* 1995;274(12):975-980.
59. Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA, Prins MH. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD005263.
60. Murphy TP, Hirsch AT, Ricotta JJ, et al. The Claudication: Exercise Vs. Endoluminal Revascularization (CLEVER) study: rationale and methods. *J Vasc Surg* 2008;47(6):1356-1363.
61. Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 1996;155(8):1053-1059.
62. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000;109(7):523-530.
63. Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, et al. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 2010;15(3):181-188.
64. Chapman TM, Goa KL. Cilostazol: a review of its use in intermittent claudication. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3(2):117-138.
65. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009;120(21):e169-e276.
66. Feringa HH, Bax JJ, Boersma E, et al. High-dose beta-blockers and tight heart rate control reduce myocardial ischemia and troponin T release in vascular surgery patients. *Circulation* 2006;114(1 Suppl):I344-I349.
67. Fleischmann KE, Beckman JA, Buller CE, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade: a report of the American College Of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009;120(21):2123-2151.
68. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, et al. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;353(4):349-361.
69. Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, et al. Predictors of cardiac events after major vascular surgery: role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *JAMA* 2001;285(14):1865-1873.
70. Schouten O, Hoeks SE, Welten GM, et al. Effect of statin withdrawal on frequency of cardiac events after vascular surgery. *Am J Cardiol* 2007;100(2):316-320.
71. Schouten O, Bax JJ, Dunkelgrun M, et al. Statins for the prevention of perioperative cardiovascular complications in vascular surgery. *J Vasc Surg* 2006;44(2):419-424.
72. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;361(10):980-989.
73. Le Manach Y, Ibanez Esteves C, Bertrand M, et al. Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology* 2011;114(1):98-104.
74. Feringa HH, Bax JJ, Schouten O, Poldermans D. Ischemic heart disease in renal transplant candidates: towards non-invasive approaches for preoperative risk stratification. *Eur J Echocardiogr* 2005;6(5):313-316.
75. Fleisher LA, Eagle KA. Clinical practice: lowering cardiac risk in noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2001;345(23):1677-1682.
76. Neilipovitz DT, Bryson GL, Nichol G. The effect of perioperative aspirin therapy in peripheral vascular surgery: a decision analysis. *Anesth Analg* 2001;93(3):573-580.
77. Ware JE Jr. The status of health assessment 1994. *Annu Rev Public Health* 1995;16:327-354.
78. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45(Suppl S):S5-S67.
79. Whyman MR, Fowkes FG, Kerracher EM, et al. Randomised controlled trial of percutaneous transluminal angioplasty for intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12(2):167-172.
80. Spronk S, Bosch JL, Veen HF, den Hoed PT, Hunink MG. Intermittent claudication: functional capacity and quality of life after exercise training or percutaneous transluminal angioplasty—systematic review. *Radiology* 2005;235(3):833-842.
81. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9501):1925-1934.
82. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: an intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *J Vasc Surg* 2010;51(5 Suppl):5S-17S.
83. Goodney PP, Beck AW, Nagle J, Welch HG, Zwolak RM. National trends in lower extremity bypass surgery, endovascular interventions, and major amputations. *J Vasc Surg* 2009;50(1):54-60.
84. White CJ, Gray WA. Endovascular therapies for peripheral arterial disease: an evidence-based review. *Circulation* 2007;116(19):2203-2215.
85. Bosch JL, Hunink MG. Meta-analysis of the results of percutaneous transluminal angioplasty and stent placement for aortoiliac occlusive disease. *Radiology* 1997;204(1):87-96.
86. Stockx L, Poncyljusz W, Krzanowski M, et al. Express LD vascular stent in the treatment of iliac artery lesions: 24-month results from the MELODIE trial. *J Endovasc Ther* 2010;17(5):633-641.
87. Klein WM, van der Graaf Y, Seegers J, et al. Dutch iliac stent trial: long-term results in patients randomized for primary or selective stent placement. *Radiology* 2006;238(2):734-744.
88. Ponec D, Jaff MR, Swischuk J, et al. The Nitinol SMART stent vs Wallstent for suboptimal iliac artery angioplasty: CRISP-US trial results. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15(9):911-918.
89. Sabri SS, Choudhri A, Orgera G, et al. Outcomes of covered kissing stent placement compared with bare metal stent placement in the treatment of atherosclerotic occlusive disease at the aortic bifurcation. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21(7):995-1003.
90. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med* 2006;354(18):1879-1888.
91. Krankenberg H, Schluter M, Steinkamp HJ, et al. Nitinol stent implantation versus percutaneous transluminal angioplasty in superficial femoral artery lesions up to 10 cm in length: the femoral artery stenting trial (FAST). *Circulation* 2007;116(3):285-292.
92. Schlager O, Dick P, Sabeti S, et al. Long-segment SFA stenting—the dark sides: in-stent restenosis, clinical deterioration, and stent fractures. *J Endovasc Ther* 2005;12(6):676-684.
93. Ansel G. Interim results of the VIBRANT trial. In: *Vascular interventional advances*. 2009, Las Vegas.
94. Scheinert D, Grummt L, Piorkowski M, et al. A novel self-expanding interwoven nitinol stent for complex femoropopliteal lesions: 24-month results of the SUPERA SFA registry. *J Endovasc Ther* 2011;18(6):745-752.
95. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, et al. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4(5):495-504.
96. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, et al. Sirolimus-eluting versus bare nitinol stent for obstructive superficial femoral artery disease: the SIROCCO II trial. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16(3):331-338.
97. Tepe G, Zeller T, Albrecht T, et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med* 2008;358(7):689-699.
98. Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. *Circulation* 2008;118(13):1358-1365.
99. Soderstrom MI, Arvela EM, Korhonen M, et al. Infrapopliteal percutaneous transluminal angioplasty versus bypass surgery as first-line strategies in critical leg ischemia: a propensity score analysis. *Ann Surg* 2010;252(5):765-773.
100. Grant AG, White CJ, Collins TJ, et al. Infrapopliteal drug-eluting stents for chronic limb ischemia. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71(1):108-111.
101. Martens JM, Knippenberg B, Vos JA, et al. Update on PADI trial: percutaneous transluminal angioplasty and drug-eluting stents for infrapopliteal lesions in critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2009;50(3):687-689.
102. Pacilli A, Faggioli G, Stella A, Pasquinelli G. An update on therapeutic angiogenesis for peripheral vascular disease. *Ann Vasc Surg* 2010;24(2):258-268.



103. Isner JM, Pieczek A, Schainfeld R, et al. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165 in patient with ischaemic limb. *Lancet* 1996;348(9024):370-374.
104. Kusumanto YH, Hospers GA, Mulder NH, Tio RA. Therapeutic angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral and coronary artery disease: a review. *Int J Cardiovasc Intervent* 2003;5(1):27-34.
105. Rajagopalan S, Mohler ER 3rd, Lederman RJ, et al. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: a phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication. *Circulation* 2003;108(16):1933-1938.
106. Nikol S, Baumgartner I, Van Belle E, et al. Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Mol Ther* 2008;16(5):972-978.
107. Belch J, Hiatt WR, Baumgartner I, et al. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia. *Lancet* 2011;377(9781):1929-1937.
108. Powell RJ, Simons M, Mendelsohn FO, et al. Results of a double-blind, placebo-controlled study to assess the safety of intramuscular injection of hepatocyte growth factor plasmid to improve limb perfusion in patients with critical limb ischemia. *Circulation* 2008;118(1):58-65.
109. Sneider EB, Nowicki PT, Messina LM. Regenerative medicine in the treatment of peripheral arterial disease. *J Cell Biochem* 2009;108(4):753-761.

CAPÍTULO 36 Enfermedad cerebrovascular

Piotr Sobieszczyk

Los accidentes cerebrovasculares representan la cuarta causa de muerte en EE. UU. y dan cuenta de casi 1 de cada 18 muertes al año.[1] Afectan por igual a ambos sexos, y 6 de cada 10 muertes por accidente cerebrovascular (ACV) se dan en el sexo femenino. Los que sobreviven a este tipo de accidente pueden presentar discapacidad prolongada. La incidencia anual de nuevos ACV se aproxima a 610.000 en EE. UU. y cerca de 185.000 pacientes sufren ACV recurrentes.[1] Muchos infartos cerebrales pasan desapercibidos y su prevalencia aumenta con la edad. Los episodios de isquemia silente ocurren en el 11% de los pacientes de 55 a 64 años y la frecuencia alcanza un 32% entre los septuagenarios.[1] Las dimensiones económicas de la enfermedad cerebrovascular son enormes y los gastos en atención sanitaria relacionados con su tratamiento alcanzaron 68.900 millones de dólares en 2009, según los cálculos.[2]

La enfermedad arterial carotídea es, como se sabe desde hace tiempo, una importante causa de episodios cerebrovasculares. La ateroesclerosis es la causa predominante de estrechamiento y obstrucción de las arterias carótidas (fig. 36-1). El ACV se produce por una embolia arterioarterial: la rotura de una placa o de una lesión friable libera restos embólicos. El riesgo de ACV aumenta con la gravedad de la lesión. Rara vez, un paciente con una estenosis grave, casi oclusiva, y enfermedad concomitante en el resto del vaso cervical sufre una perfusión hemisférica inadecuada. Este tipo de episodios se desencadenan, de ordinario, por trastornos asociados a una hipotensión sistémica relativa, por ejemplo durante la circulación extracorpórea. Las demás causas de enfermedad carotídea, como la disección carotídea, la displasia fibromuscular o la arteritis de Takayasu, ocurren con una frecuencia reducida, pero deben detectarse ya que su tratamiento difiere del de la ateroesclerosis.

Desde que Eastcott introdujo en 1954 la endoarterectomía quirúrgica moderna, el tratamiento de la enfermedad arterial carotídea ateroesclerótica, sintomática y asintomática, ha sufrido una evolución extraordinaria pero, en cierto modo, circular. Después de años de debate acerca de las ventajas de la endoarterectomía carotídea (CEA) para prevenir los ACV, los estudios que marcaron un hito en las décadas de los ochenta y noventa probaron de un modo convincente el beneficio de la revascularización para los enfermos sintomáticos. Las ventajas de la revascularización profiláctica en los casos asintomáticos de estenosis carotídea moderada o grave eran menos tangibles y, a pesar de ello, se acogió esta estrategia, con lo que el número de operaciones sobre la arteria carótida aumentó de manera significativa. La siguiente etapa evolutiva en el tratamiento pasó por otro debate intenso y apasionado sobre las ventajas de la revascularización menos invasiva basada en la colocación de endoprótesis en la arteria carótida, una modalidad muy atractiva para los pacientes con alguna enfermedad cardiovascular avanzada. Los estudios recientes denotan un efecto equivalente de las dos estrategias de revascularización. En este momento, el éxito del tratamiento conservador para prevenir los ACV ha colocado de nuevo el debate en su origen: ¿habría que revascularizar a los enfermos asintomáticos o mantener el tratamiento conservador hasta que aparezcan síntomas? La decisión clínica más difícil no radica en el tipo de tratamiento revascularizante, sino más bien en la necesidad, si existe, de la revascularización.

Enfermedad ateroesclerótica de las arterias carótidas y accidentes cerebrovasculares

Riesgo de accidente cerebrovascular

Los ACV isquémicos dan cuenta del 88% de todos los ACV y la hemorragia, tanto intracerebral como subaracnoidea, del 9 y del 3%, respectivamente.[3] La enfermedad arterial carotídea es una causa sobradamente conocida de ACV isquémicos, pero su contribución parece difícil de cuantificar. Los datos de algunos estudios permiten estimar, de manera razonable, la contribución de la enfermedad arterial carotídea a la carga del ACV.

En un estudio poblacional realizado en la década de los ochenta en el condado de Olmstead, Minnesota, el 18% de los ACV isquémicos recientes se atribuyó a una mezcla de enfermedad de los grandes vasos intra- y extracraneales, sin que se llegara a definir la contribución específica de la enfermedad de la porción extracraneal de la arteria carótida. Los datos del Northern Manhattan Stroke Study (NOMASS) revelan que un 7% de todos los ACV isquémicos recientes se asocian a una estenosis carotídea del 60% o más. La incidencia de los accidentes asociados a la enfermedad arterial carotídea varía según la etnia. En la década de los noventa, la incidencia de infarto cerebral secundario a enfermedad arterial carotídea representaba 17 por 100.000 (intervalo de confianza [IC] al 95%: 8-26) entre los afroamericanos, 9 por 100.000 (IC al 95%: 5-13) entre los hispanos y 5 por 100.000 (IC al 95%: 2-8) entre los blancos.[4] Los datos del proyecto Brain Attack Surveillance in Corpus Christi (BASIC) señalan que el 9,5% de los pacientes que acuden al médico por un accidente isquémico transitorio (AIT) muestran una enfermedad arterial carotídea con una estenosis superior al 70%.[5] Sin embargo, en este estudio poblacional, la ecografía carotídea se efectuó tan solo al 55% de los enfermos con AIT. Se han realizado observaciones similares en una serie de 438 pacientes ingresados por un ACV agudo en el estudio NOMASS; se identificó enfermedad en la porción extracraneal de la arteria carótida, como causa de la ACV, en el 9% de los pacientes y ateroesclerosis intracraneal en el 8%. Los accidentes lacunares justificaron el 30% de los episodios; se detectó una etiología cardioembólica en el 21%; se asignó como idiopática la causa del 31% restante y se atribuyó a otras causas el 1%.[6] Tras ampliar la definición de *episodio cerebrovascular* para incluir los AIT y los ACV y analizar a pacientes atendidos de manera consecutiva a lo largo de 2 años en un hospital comunitario, el 33% de los enfermos blancos y el 15% de los negros ($P = 0{,}001$) mostraron una estenosis carotídea del 50% o más. El 8% de los pacientes sufría una enfermedad en la porción extracraneal de la carótida, como causa del ACV, y un 8% adicional presentaba una enfermedad ateroesclerótica intracraneal.[7] Así pues, parece que la enfermedad cerebrovascular ateroesclerótica da cuenta del 16 al 17% de todos los episodios cerebrovasculares isquémicos y que la enfermedad de la porción extracraneal de la carótida explica la mitad.

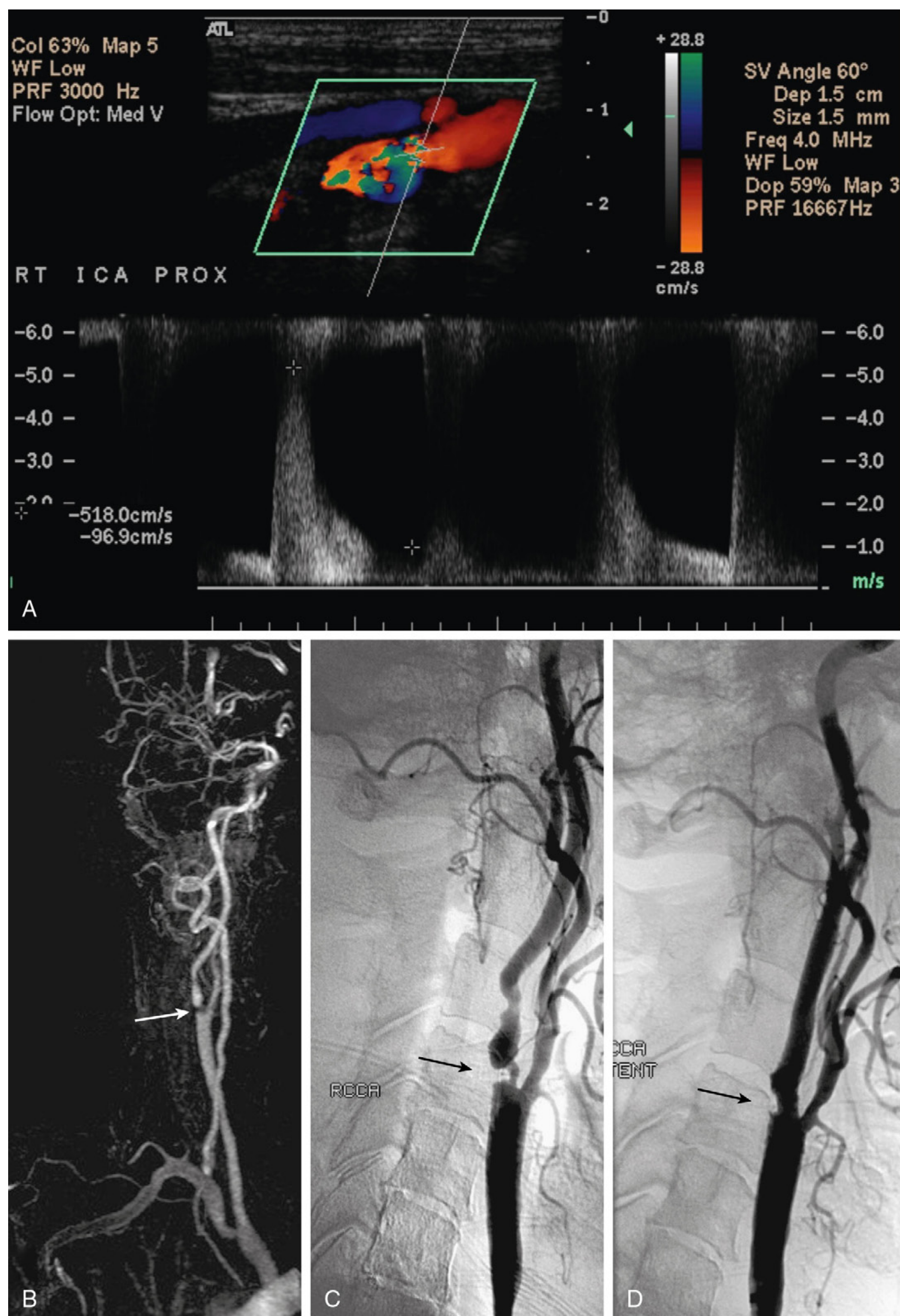


FIGURA 36-1 La estenosis arterial carotídea de origen ateroesclerótico se explora con diversas modalidades de imagen. **A.** Imagen ecográfica de la arteria carótida interna (ACI) derecha. Las velocidades elevadas, mayores de 500 cm/s, son compatibles con una estenosis de alto grado (>90%). **B.** Angiografía por resonancia magnética de la misma arteria con una estenosis proximal grave *(flecha)*. **C.** Angiografía de substracción digital obtenida durante la colocación de una endoprótesis carotídea: se confirma la localización y la gravedad de la estenosis *(flecha)*. *RCCA,* arteria carótida primitiva derecha. **D.** Arteria carótida interna derecha después de desplegar una endoprótesis autoexpandible.

Prevalencia de la enfermedad arterial carotídea

La prevalencia de la enfermedad arterial carotídea ateroesclerótica depende de su definición. Tradicionalmente, se ha considerado como clínicamente relevante una estenosis arterial carotídea al 50% o más detectada en la ecografía. En el Framingham Heart Study, el 7% de las mujeres y el 9% de los hombres mayores de 66 años sufrían una enfermedad arterial carotídea según este criterio.[8] Entre los sujetos de 65 años o más reclutados en el Cardiovascular Health Study, la prevalencia resultó parecida. El 7% de los hombres y el 5% de las mujeres presentaban una estenosis carotídea moderada, del 50 al 74%, mientras que el 2,3% de los hombres y el 1,1% de las mujeres sufrían una estenosis grave (del 75 al 100%). Estas estadísticas son corroboradas por un metaanálisis de 40 estudios sobre la prevalencia de la enfermedad arterial carotídea asintomática. La prevalencia combinada de estenosis del 50 al 70%

alcanzó el 4,2% (IC al 95%: 3,1-5,7%) y la de estenosis grave (70% o más), el 1,7% (IC al 95%: 0,7-3,9%). La prevalencia de la enfermedad arterial carotídea resultó menor en el sexo femenino y se acentuó con la edad.[9]

La definición tradicional de enfermedad carotídea con repercusión clínica ha cambiado. La importancia de la enfermedad carotídea «subclínica», caracterizada por el engrosamiento de la túnica íntima, queda subrayada por las pruebas del estudio Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), en el que una placa ateroesclerótica sin una estenosis hemodinámicamente significativa predijo los ACV futuros.[10] La prevalencia de esta enfermedad subclínica es mucho mayor; en el estudio NOMASS, el 62% de los sujetos presentaba un espesor de la placa carotídea de 0,9 mm, según la ecografía.[11] Por eso, parece apropiada la modificación intensiva de los factores de riesgo por los pacientes con una enfermedad carotídea subclínica.

Tratamiento conservador de la enfermedad arterial carotídea de origen ateroesclerótico

El tratamiento conservador es fundamental para la prevención primaria y secundaria de los episodios cerebrovascular y cardiovascular de los pacientes con enfermedad carotídea. Como los efectos acumulativos a largo plazo de los factores de riesgo ateroescleróticos fomentan la progresión de la estenosis carotídea, la prevención primaria se ha centrado en una modificación radical de estos factores.[12] Los datos extrapolados de grandes estudios sobre los efectos cardiovasculares de la disminución de los factores de riesgo respaldan la eficacia de estas intervenciones en la prevención primaria de los ACV. La importancia del tratamiento conservador para prevenir los ACV de repetición de los pacientes con una estenosis carotídea se ha documentado perfectamente mediante estudios clínicos aleatorizados. Conviene recordar que el efecto poblacional absoluto de las intervenciones médicas para prevenir los ACV es mucho mayor que el de las técnicas de revascularización tan populares que se aplican a un reducido número de pacientes con riesgo.

En la mayoría de los estudios, en los que se ha examinado la eficacia de los tratamientos no invasivos para prevenir los ACV, se incluyó una población heterogénea. A pesar de que en la mayoría de estos estudios se excluyó a pacientes con riesgo de ACV cardioembólico, la etiología no estaba necesariamente vinculada a una enfermedad carotídea. Pese a estas limitaciones, el hecho de que los pacientes con episodios de isquemia cerebral por enfermedad arterial carotídea y aquellos con una etiología distinta compartan muchos de los factores de riesgo facilita la extrapolación de los resultados y la aplicación de las conclusiones a los pacientes con una enfermedad carotídea.

Los estudios epidemiológicos apuntan que, a pesar del envejecimiento de la población, la incidencia de los ACV isquémicos está descendiendo. Cuesta probar una relación directa, pero parece probable que gran parte de estas observaciones se deban al control de la hipertensión y a los tratamientos antiagregantes e hipolipemiantes. Si se comparan las tasas de ACV del Oxford Community Stroke Project, llevado a cabo entre 1981 y 1984, con las tasas del Oxford Vascular Study, realizado en esa misma localidad entre 2002 y 2004 se advierte que, a pesar del aumento del 33% de los ACV en las personas de 75 años o más, el número de nuevos ACV isquémicos descendió en un 29% ($P = 0,0002$). El porcentaje de fumadores, los valores medios de colesterol y los valores medios de la presión arterial sistólica y diastólica experimentaron, asimismo, una disminución sustancial, al tiempo que aumentó llamativamente el uso de la medicación antiagregante, hipolipemiante y antihipertensiva.[13] Pese a los beneficios inequívocos que la modificación de los factores de riesgo comporta en la enfermedad arterial carotidea, el tratamiento conservador se infrautiliza demasiado. El porcentaje de los pacientes sometidos a CEA o revascularización coronaria con un control óptimo de la presión arterial y de la dislipemia solo se incrementó desde el 22% antes de la cirugía hasta el 33% después de la revascularización ($P = 0,05$).[14]

Aunque el tratamiento conservador intensivo debe exigirse en todos los casos de enfermedad cerebrovascular extracraneal ateroesclerótica, el profesional ha de averiguar si el enfermo sufre síntomas de isquemia cerebral o si continúa asintomático. Los pacientes de la primera categoría tienen tasas mucho más elevadas de episodios recurrentes y, además de un tratamiento conservador intenso, probablemente precisen la revascularización.

Abstinencia del tabaco

El consumo de cigarrillos es el principal factor independiente de riesgo para ACV de repetición. El riesgo relativo total de ACV isquémicos asociados al tabaquismo es de 1,9 (IC al 95%: 1,71-2,16).[15] Los que sobreviven a un ACV o a una AIT y dejan de fumar reducen a la mitad la tasa relativa de recidiva del ACV.[16] Los datos del Framingham Heart Study indican que el riesgo del primer ACV disminuye de forma significativa tras 2 años de abstinencia y que, al cabo de 5 años, se nivela con el de los no fumadores.[17] Según el estudio Framingham, la razón de posibilidades (RP) para la estenosis carotídea moderada alcanza 1,08 (IC al 95%: 1,03-1,13) por cada cinco paquetes-año de tabaquismo.[12] Las conclusiones del estudio NOMASS resultaron aún más dramáticas: el riesgo relativo de sufrir una estenosis del 60% o más es de 1,5 entre los fumadores.[18] Peor aún, la gravedad de la estenosis arterial carotídea se relaciona directamente con la duración y con la cantidad de consumo nicotínico.[19] Así pues, las guías multisocietarias sobre el tratamiento de la enfermedad cervical de las arterias carótida y vertebral califican la abstinencia del tabaco como una recomendación de clase I (peso de la evidencia: B).[20]

Tratamiento antihipertensivo

Los datos del estudio Framingham establecieron de forma nítida que la hipertensión sistólica se asocia con un mayor riesgo de estenosis carotídea.[12] Sea cual sea el efecto directo de la hipertensión sobre el riesgo de ACV, todo incremento de 20 mmHg en la presión arterial sistólica eleva la razón de posibilidades de una estenosis carotídea moderada hasta 2,11 (IC al 95%: 1,51-2,97). Es asimismo evidente que el riesgo de ACV sigue aumentando conforme lo hace la presión arterial y que esta asociación resulta especialmente vigorosa para la presión sistólica.[21] La relación directa entre el descenso de la presión arterial y el riesgo de ACV secundario a estenosis carotídea no se ha investigado en grandes estudios aleatorizados y la evidencia a favor del control de la presión arterial proviene de estudios en los que se reclutó a enfermos más heterogéneos.

En el metaanálisis de 42 estudios aleatorizados sobre los resultados cerebrovasculares de pacientes hipertensos se documentó un descenso relativo del riesgo de ACV de 0,71 con los antihipertensivos (IC al 95%: 0,63-0,81; $P < 0,001$).[22]

La utilidad de los antihipertensivos se acentúa en la tercera edad. En el Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) se documentó una reducción del 36% en la incidencia de ACV (IC al 95%: 18-50%; $P = 0,003$) entre los enfermos hipertensos de más de 60 años.[23] En el estudio Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) se confirmaron estos hallazgos. En este estudio se evaluó el efecto de la disminución de la presión arterial de 4.695 pacientes mayores de 60 años, a los que se había aleatorizado el placebo o el tratamiento activo con una combinación de un antagonista del calcio (AC), un diurético y un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina (IECA). Los pacientes del grupo de tratamiento activo experimentaron un descenso del 42% en el riesgo de cualquier ACV (IC al 95%: 18-60%; $P = 0,003$).[24] En otro estudio se examinó el efecto del control de la presión arterial con un diurético y un IECA en un grupo de 3.845 octogenarios. Los pacientes del grupo activo mostraron una tendencia al descenso, en un 30%, del riesgo de ACV mortales o no mortales (IC al 95%: −1-51; $P = 0,6$) y, en un 39%, del riesgo de mortalidad por ACV (IC al 95%: 1-61; $P = 0,05$).[25]

Parece que todos los grupos antihipertensivos principales reducen de modo eficaz el riesgo de ACV, siempre y cuando disminuyan, en efecto, la presión arterial. Si se compara con un placebo, el tratamiento con diuréticos tiacídicos se asoció a una razón de riesgos relativos de 0,68 (IC al 95%: 0,57-0,71), los β-bloqueantes a una razón de riesgo de 0,83 (IC al 95%: 0,72-0,97), los IECA a una razón de riesgo de 0,65 (IC al 95%: 0,52-0,82) y los AC a una razón de riesgo de 0,58 (IC al 95%: 0,41-0,84).[26] Probablemente los diuréticos aporten más beneficio a la población afroamericana.[27] De cualquier manera, no existe ninguna evidencia convincente de la superioridad de un grupo concreto de antihipertensivos a la hora de reducir el riesgo de ACV.

La repercusión que la intensidad del descenso de la presión arterial pueda tener en el descenso del riesgo de ACV se desconoce. Se ha comprobado que, si se recomienda una presión arterial inferior a la de las guías, es posible reducir aún más, en un 23%, el riesgo de ACV; hay

evidencia de que cada descenso en la presión arterial reduce aún más el riesgo de ACV.[28] Sin embargo, en el estudio más amplio sobre las ventajas de las distintas cifras recomendadas de presión arterial no se detectó ninguna diferencia en el riesgo de ACV entre los pacientes que habían obtenido presiones arteriales cada vez más bajas.[29]

Las guías actuales publicadas conjuntamente por la American Heart Association (AHA), el American College of Cardiology (ACC), la American Stroke Association (ASA) y muchas otras sociedades interesadas en la atención de los pacientes con enfermedad cerebrovascular recomiendan administrar medicación para alcanzar una presión arterial inferior a 140/90 mmHg si el paciente sufre ateroesclerosis extracraneal asintomática e hipertensión.[20]

El control de la presión arterial ofrece claras ventajas, asimismo, a los pacientes que han sufrido ya una AIT o ACV. Los datos recogidos de las intervenciones terapéuticas de 15.527 enfermos sintomáticos revelaron que el tratamiento antihipertensivo disminuye significativamente las tasas de ACV recurrente (CP: 0,74; IC al 95%: 0,67-0,83).[30] Los diuréticos, los AC y los inhibidores del sistema renina-angiotensina se utilizan a menudo por enfermos sintomáticos sin que exista una clara evidencia de superioridad de un grupo sobre otro. El grupo de estudio Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) comparó la utilidad del antagonista del receptor de angiotensina (ARA) telmisartán con un placebo entre 20.332 pacientes con un ACV isquémico.[31] Después del tratamiento durante 2,5 años, el telmisartán no redujo el riesgo de ACV recurrente, pero el control intensivo de la presión arterial por el grupo placebo explicó la mínima diferencia entre la presión arterial sistólica de ambos grupos. En el estudio Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention (MOSES) se comparó el efecto del eprosartán, un ARA, con el del nitrendipino, un AC, entre 1.405 enfermos hipertensos con ACV o AIT. Los dos fármacos redujeron con eficacia la presión sistólica, si bien el eprosartán disminuyó significativamente el riesgo de recidiva de los episodios cerebrovasculares isquémicos.[32] En el posterior estudio Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) se comprobó que el tratamiento con el IECA perindopril reducía el riesgo de recidiva del ACV en un 28% (IC al 95%: 17-38%; $P < 0{,}0001$) y que el tratamiento combinado con un IECA y un diurético disminuía el riesgo de ACV en un 43% (IC al 95%: 30-54%).[33] Así pues, aunque muchas guías fomentan la asociación de un IECA o de un ARA con un diurético, más que la medicación utilizada para reducir la presión arterial, lo que importa es el valor real de esta.

Tratamiento hipolipemiante

La mayoría de los estudios epidemiológicos certifican la asociación entre la elevación del colesterol y el riesgo de ACV isquémico, por más que esta relación resulte más débil que la de la hiperlipemia con el infarto de miocardio (IM). Casi toda la evidencia proviene del estudio Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), en el que se reclutó a 350.000 hombres de 35 a 57 años con elevación del colesterol total, sin diabetes ni enfermedad arterial coronaria confirmada. El riesgo de muerte por ACV isquémico se correlacionó directamente con la gravedad de la hiperlipemia, y aquellos con un colesterol total superior a 278 mg/dl presentaron un riesgo relativo ajustado de muerte por ACV isquémico de 2,57.[34] El riesgo de ACV isquémico entre los fumadores se elevó cuando el colesterol total excedía de los 270 mg/dl.[35]

El efecto del colesterol elevado sobre el riesgo de ACV isquémico cruza las líneas étnica y sexual. Según el Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (APCSC), el riesgo de ACV isquémico aumenta en un 25% por cada elevación de 1 mmol/l del colesterol total (IC al 95%: 13-40%).[36] Esta relación entre las cifras de colesterol y el riesgo de ACV isquémico también se ha confirmado entre las mujeres.[37,38]

La relación entre las concentraciones séricas de colesterol y la enfermedad arterial carotídea es particularmente intensa.Según los datos del estudio Framingham, cada aumento de 10 mg/dl (0,26 mmol/l) en el colesterol total comporta una CP de 1,1 en la progresión de la enfermedad carotídea de mínima a moderada.[12] La elevación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) de 1,55 mmol/l (60 mg/dl) comporta un aumento de 1,26 veces en el espesor máximo de la placa en la arteria carótida interna.[11] En el estudio Atherosclerosis Risk in Communities se confirmó esta asociación positiva entre el espesor de la íntima y media de la arteria carótida y las cifras de LDL, y se documentó una asociación negativa con el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).[39]

La rotura de la placa carotídea ateroesclerótica guarda relación con su composición: los núcleos lipídicos mayores conllevan un riesgo más alto de rotura y episodios tromboembólicos.[40] La CP de la presencia de un núcleo enriquecido con lípidos resultó de 2,76 (IC al 95%: 1,01-7,51) y 4,63 (IC al 95%: 1,56-13,75), respectivamente, para los perfiles central y superior de las cifras de colesterol total de pacientes con una placa ateroesclerótica en la arteria carótida.[41] Se infiere que el tratamiento hipolipemiante reduciría, en principio, el riesgo de accidente vascular, al disminuir la progresión o inducir la regresión de las alteraciones ateroescleróticas en la arteria carótida y al estabilizar la placa y reducir su vulnerabilidad frente a la rotura. La progresión del espesor de la íntima carotídea se relaciona, en efecto, de manera inversa con la magnitud de descenso del colesterol LDL (LDL-C).[42] El efecto beneficioso de las estatinas sobre la progresión de la enfermedad arterial carotídea ateroesclerótica resulta evidente, incluso entre los pacientes de bajo riesgo con una ateroesclerosis subclínica.[43] El tratamiento con estatinas modula, como se ha probado, las alteraciones inflamatorias advertidas en la placa carotídea. Según un estudio aleatorizado, el tratamiento con simvastatina durante 90 días suprimió la captación de 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG) por las placas carotídeas, lo que significa que las estatinas atenúan la inflamación dentro de la placa carotídea.[44] El efecto del tratamiento semestral con atorvastatina, hasta conseguir las cifras recomendadas de LDL-C (menos de 100 mg/dl), reforzó la ecogenicidad de la placa de pacientes con estenosis de la arteria carótida y redujo los niveles de los inhibidores de la calcificación vascular osteopontina y osteoprotegerina, lo que revela una transformación en una placa más estable y menos vulnerable.[45] En un estudio prospectivo, Spence et al.[46] evaluaron el efecto del tratamiento estatínico intensivo sobre la incidencia de microembolización asociada a la placa carotídea y detectada en un Doppler transcraneal. Tras iniciar el tratamiento con dosis altas de estatina y con independencia de las concentraciones índice de LDL-C, la detección de microémbolos se redujo desde el 12,3% de los pacientes hasta el 3,7% ($P < 0{,}001$). Esta observación se correspondió con una disminución de la tasa combinada de ACV, muertes, IM o revascularización carotídea por síntomas isquémicos desde el 17,6 hasta el 5,6% a lo largo del estudio ($P < 0{,}001$).

No debe extrañar que el tratamiento hipolipemiante con estatinas se haya convertido en la base terapéutica en la enfermedad carotídea ateroesclerótica. Los datos de un metaanálisis, que combinó los resultados de más de 90.000 pacientes con valores basales medios de LDL-C de 149 mg/dl (3,79 mmol/l), revelan que las estatinas reducen el riesgo de ACV isquémico en un 22% (riesgo relativo [RR]: 0,78; IC al 99%: 0,7-0,87; $P < 0{,}0001$) por cada decremento de LDL-C de 1 mmol/l (39 mg/dl).[47] Cada reducción en las cifras de LDL-C del 10% arrojó un descenso del 15,6% (IC al 95%: 6,7-23,6%) en el riesgo de ACV.[42] En un análisis más amplio, sobre un número superior a 160.000 pacientes, se documentó que por cada descenso de 1 mmol/l (39 mg/dl) en la concentración de LDL-C, el riesgo de ACV disminuía en un 21,1% (IC al 95%: 6,3-33,5; $P = 0{,}009$).[48] A los 5 años del tratamiento con estatinas, estas reducciones se tradujeron en que 8 enfermos menos padecían un ACV por cada 1.000 pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida, y en que se producían 5 episodios menos de ACV por cada 1.000 participantes en el estudio sin enfermedad arterial coronaria conocida.[47]

Los datos de los estudios aleatorizados y comparativos entre la cirugía de la arteria carótida y el tratamiento conservador como medidas de prevención primaria de los ACV señalan que el tratamiento con estatinas comporta tasas de ACV a largo plazo más bajas que la ausencia de este tratamiento, al margen de que el paciente fuera aleatorizado al grupo de CEA o de tratamiento conservador.[49]

Los grandes estudios aleatorizados también certifican el efecto beneficioso de las estatinas para la prevención secundaria de los ACV o AIT. En el estudio Stroke Prevention by Aggressive Reductions in Cholesterol Levels (SPARCL) se comprobó que el tratamiento hipolipemiante con atorvastatina, en dosis de 80 mg al día, reducía los ACV recurrentes en un 16% entre pacientes con un episodio isquémico previo de etiología no cardioembólica. Según el análisis secundario, aquellos pacientes con estenosis arterial carotídea se beneficiaban de forma especial de este tratamiento y experimentaban un descenso del 33% en el riesgo

de ACV o de AIT (razón de riesgo instantáneo [HR]: 0,66; IC al 95%: 50-89%; $P = 0{,}005$).[50] Los valores óptimos de LDL-C se corresponden, a modo de espejo, con los recomendados a los pacientes con enfermedad arterial coronaria. Los datos del estudio SPARCL indican que las cifras de LDL-C menores de 70 mg/dl reducen en un 28% más el riesgo de ACV que los valores de 100 mg/dl.[51] Los datos provenientes de estudios sobre los efectos del descenso intensivo de LDL-C, en comparación con el «habitual», también señalan que, si se alcanza el objetivo de 100 mg/dl o menos, el riesgo de ACV experimenta una reducción relativa del 16%.[48]

El efecto de otros tratamientos hipolipemiantes sobre el riesgo de ACV isquémico no se ha establecido. En el estudio Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) se evaluó el efecto del tratamiento con fenofibratos sobre los episodios cardiovasculares de enfermos diabéticos y no se detectó ninguna disminución en las tasas de ACV.[52] En el estudio Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) se alcanzaron hallazgos similares tras reclutar a pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida y cifras reducidas de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C).[53] En el estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) se aleatorizó a pacientes con diabetes de tipo 2 y alto riesgo de episodios cardiovasculares el tratamiento con simvastatina o la asociación de simvastatina y fenofibrato. En este estudio no se advirtió ningún efecto beneficioso aditivo del fenofibrato. La tasa anual de ACV, tras un seguimiento medio de 4,7 años, representó 0,36 en el grupo de monoterapia y 0,38 en los grupos de tratamiento combinado (HR: 1,05; IC al 95%: 0,71-1,56).[54]

En el estudio Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH), patrocinado por los National Institutes of Health (NIH) y clausurado prematuramente, se investigó el efecto del tratamiento combinado con una estatina y ácido nicotínico en dosis altas, frente a la monoterapia estatínica, entre pacientes con una historia de enfermedad cardiovascular, HDL-C bajo y triglicéridos altos. Durante el seguimiento de 32 meses sucedieron 29 ACV en el grupo de biterapia y 18 en el de monoterapia.[55] Nueve de los ACV en el grupo del ácido nicotínico ocurrieron después de suspender el tratamiento. Pese a que en estudios anteriores no se había observado un mayor riesgo de ACV con el ácido nicotínico, es poco probable que reduzca el número de los mismos.

La concentración óptima de LDL-C de los pacientes con una enfermedad arterial carotídea moderada o grave se abordará en el próximo informe del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel IV (NCEP ATP IV). Las guías ATP III, actualizadas en 2004, recomiendan tratar a los pacientes con enfermedad arterial carotídea ateroesclerótica igual que a aquellos con una enfermedad arterial coronaria: el valor recomendado de LDL-C es inferior a 100 mg/dl y se puede plantear un objetivo opcional de menos de 70 mg/dl.[56] Las guías actuales del ACC/AHA/ASA apoyan esta recomendación.[20]

Tratamiento antiagregante

El tratamiento antiagregante no ha prevenido la isquemia cerebrovascular de los pacientes con enfermedad arterial carotídea asintomática. Sin embargo, hay que administrar ácido acetilsalicílico (81 a 325 mg al día) a los enfermos asintomáticos para reducir los episodios de isquemia de otros lechos arteriales. El estudio Asymptomatic Cervical Bruit (ACB) se diseñó para investigar el efecto del ácido acetilsalicílico sobre las tasas de ACV de enfermos asintomáticos con una estenosis arterial carotídea del 50% o más. Este pequeño estudio carecía de poder significativo (se reclutó a 372 pacientes) y las tasas de episodios después de un seguimiento de 2 años se asemejaron: 12,3% en el grupo del placebo y 11% en el del ácido acetilsalicílico ($P = 0{,}61$).[57]

En ningún otro estudio aleatorizado se ha examinado la importancia de los antiagregantes para enfermos asintomáticos con lesiones en la porción cervical de la arteria carótida. Las guías del ACC/AHA/ASA otorgan al ácido acetilsalicílico la recomendación de clase I (peso de la evidencia A) como tratamiento de los pacientes asintomáticos de la enfermedad arterial carotídea para prevenir los infartos de miocardio y otros episodios de isquemia cardiovascular.[20]

En cambio, la utilidad de los antiagregantes se ha investigado y establecido adecuadamente en los casos de enfermedad cerebrovascular sintomática.[58] Entre los pacientes con enfermedad arterial carotídea sintomática, el ácido acetilsalicílico indujo una reducción relativa moderada del riesgo de ACV recurrente del 13%.[59] El tratamiento con clopidogrel se evaluó en el estudio Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE) para reducir el riesgo relativo de la variable combinada de IM, ACV o mortalidad vascular de pacientes con antecedentes de isquemia cerebral. Dentro del subgrupo de pacientes reclutados tras un ACV, el clopidogrel indujo una reducción no significativa del riesgo del 7,3% (IC al 95%: −5,7-18,7) en comparación con el ácido acetilsalicílico.[60]

La evidencia de pequeños estudios revela que el tratamiento antiagregante dual puede revestir especial interés en casos con una estenosis arterial carotídea sintomática reciente del 50% o más, si bien la evidencia de investigaciones más amplias resulta menos convincente. Las señales microembólicas (SME) detectadas durante el registro con un Doppler transcraneal a lo largo de 1 h constituyen marcadores de futuros ACV o AIT. En el estudio Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) se reclutó a pacientes con sintomatología reciente y estenosis carotídea del 50% o más, y se examinaron los efectos del ácido acetilsalicílico y del clopidogrel sobre la frecuencia de las SME. El porcentaje de pacientes con microémbolos detectados a los 7 días del tratamiento con ácido acetilsalicílico y clopidogrel se redujo en un 44% (IC al 95%: 13,8-58; $P = 0{,}0046$), en comparación con los tratados exclusivamente con ácido acetilsalicílico.[61] En el estudio Clopidogrel Plus Aspirin Versus Aspirin Alone for Reducing Embolization in Patients with Acute Symptomatic Cerebral or Carotid Artery Stenosis (CLAIR) se examinó a una población similar de pacientes y se puso de relieve que el tratamiento con ácido acetilsalicílico y clopidogrel causa una reducción relativa del riesgo del 42,4% (IC al 95%: 4,6-65,2; $P = 0{,}025$) en presencia de las SME, en comparación con la monoterapia con ácido acetilsalicílico.[62]

La evidencia de los estudios clínicos aleatorizados de mayor alcance con tratamiento antiagregante dual resulta menos concluyente (tabla 36-1). La combinación de ácido acetilsalicílico y clopidogrel se examinó en el estudio Aspirin and Clopidogrel Compared with Clopidogrel Alone After Recent Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack in High-Risk Patients (MATCH) de prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares y no mostró ningún beneficio global frente a la monoterapia con clopidogrel, si bien el subgrupo de pacientes tratados en la primera semana del episodio índice tendió a mostrar una reducción de los ACV con el tratamiento antiagregante dual.[63] En el estudio Fast Assessment of Stroke and Transient Ischemic Attack to Prevent Early Recurrence (FASTER) se extrajeron conclusiones similares; el tratamiento con clopidogrel y ácido acetilsalicílico comportó una tasa de episodios recurrentes del 7,1% a los 90 días entre pacientes con un episodio cerebrovascular reciente, frente al 10,8% entre los tratados únicamente con ácido acetilsalicílico (IC al 95%: 0,3-1,2).[64] El análisis secundario de los pacientes con ACV o AIT en los 30 días siguientes al reclutamiento en el estudio Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA), donde se comparó el tratamiento antiagregante dual con el ácido acetilsalicílico, tan solo reveló una tendencia al descenso en el número de episodios cerebrovasculares recurrentes (4,9 frente a 6,1%; IC al 95%: 0,62-1,03).[65] La ausencia concluyente de beneficio y el riesgo más elevado de hemorragia asociada al tratamiento con clopidogrel y ácido acetilsalicílico, sobre todo entre los ancianos, atemperó el entusiasmo suscitado inicialmente por este tratamiento.

La eficacia de la asociación de ácido acetilsalicílico más dipiridamol para prevenir los ACV recurrentes se investigó en los estudios European Stroke Prevention Study (ESPS)-2 y European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (ESPRIT).[66,67] En ESPS-2 se aleatorizó a 6.602 pacientes, que habían padecido una AIT o ACV en los 90 días anteriores al reclutamiento al tratamiento con un placebo, ácido acetilsalicílico solo (50 mg al día), dipiridamol solo, o una combinación de ácido acetilsalicílico y dipiridamol, siguiendo un diseño factorial 2×2. A lo largo del seguimiento de 2 años, la tasa de ACV recurrentes supuso el 15,8% en el grupo placebo, el 12,9% en el grupo del ácido acetilsalicílico solo, el 13,2% en el grupo del dipiridamol solo y el 9,9% en el grupo de tratamiento combinado; la diferencia entre los cuatro grupos alcanzó significación estadística ($P < 0{,}001$). El riesgo de ACV recurrente se redujo en un 18% con el ácido acetilsalicílico, en comparación con el placebo ($P = 0{,}013$); en un 16,3% con el dipiridamol ($P = 0{,}039$); y en un 37% con el tratamiento combinado ($P < 0{,}001$). El tratamiento combinado disminuyó el riesgo relativo de ACV en un 23,1%, en comparación con el ácido acetilsalicílico solo ($P = 0{,}006$) y en un 24,7% en comparación con el dipiridamol solo ($P = 0{,}002$). La biterapia comportó tasas más altas de hemorragia y cefaleas asociadas al dipiridamol. Este último efecto secundario limitó de forma sistemática el uso del dipiridamol en la práctica general. Los pacientes reclutados a los

TABLA 36-1 Resultados de los estudios contemporáneos sobre tratamiento antiagregante para la prevención secundaria de los accidentes cerebrovasculares

				ACV y AIT recurrentes (%)			*Complicaciones hemorrágicas mayores (%)*		
ESTUDIO	**PACIENTES (N)**	**TRATAMIENTO**	**DURACIÓN DEL SEGUIMIENTO**	**GRUPO EXPERIMENTAL**	**GRUPO DE CONTROL**	**SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA**	**GRUPO ACTIVO**	**GRUPO DE REFERENCIA**	**SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA**
ESPS-2 1996[66]	3.298	AAS frente a placebo	24 meses	12,9	15,8	$P = 0,013$	3,33	1,3	$P < 0,001$
ESPS-2 1996[66]	3.303	DPA frente a placebo	24 meses	13,2	15,8	$P = 0,039$	1,45	1,3	$P < 0,001$
CAPRIE 1996[60] Subgrupo con ACV	6.431	Clopidogrel frente a AAS	23 meses	9,74	10,6	NS	1,38	1,55	P = NS
MATCH 2004[63]	7.599	AAS + clopidogrel frente a clopidogrel	18 meses	8	9	$P = 0,353$	2,6	1,3	AAR: 1,3%; IC al 95%: 0,6-1,9
CHARISMA 2010[65] Subgrupo con ACV	2.163	AAS + clopidogrel frente a AAS	27 meses	4,9	6,1	IC al 95%: 0,62-1,03	1,9	1,7	IC al 95%: 0,71-1,73
FASTER 2007[64]	392	AAS + clopidogrel frente a AAS	90 días	7,1	10,8	RR: 0,7; IC al 95%: 0,3-1,2	3	0	$P = 0,03$
ESPS-2 1996[66]	3.299	AAS + DPA frente a AAS	24 meses	9,9	12,9	$P = 0,006$	3,6	3,3	P = NS
ESPRIT 2006[67]	2.739	AAS + DPA frente a AAS	3,5 años	7	8,4	HR: 0,84; IC al 95%: 0,64-1,1	2,6	3,8	HR: 0,67; IC al 95%: 0,44-1,03
PRoFESS 2008[68]	20.332	AAS + DPA frente a clopidogrel	2,5 años	9	8,8	HR: 1,01; IC al 95%: 0,92-1,11	4,1	3,6	IC al 95%: 1-1,32

AAR, aumento absoluto del riesgo; *AAS,* ácido acetilsalicílico; *ACV,* accidente cerebrovascular; *AIT,* accidente isquémico transitorio; *DPA,* dipiridamol; *HR,* razón de riesgos instantáneos; *IC,* intervalo de confianza; *NS,* no significativo; *RR,* razón de riesgos.

grupos de dipiridamol tenían muchas más probabilidades de suspender la medicación que los asignados a los grupos del ácido acetilsalicílico o del placebo; el 8% de los enfermos tratados con dipiridamol suspendieron el tratamiento por la cefalea.

En ESPRIT se reclutó a pacientes con un episodio cerebrovascular de presunto origen arterial, pero solo un 10% presentaban una estenosis superior al 50% en una o en ambas arterias carótidas. Así como el tratamiento de combinación redujo eficazmente la variable combinada de los episodios vasculares, las tasas de ACV recurrente no difirieron de manera significativa (7 frente a 8,4%; IC al 95%: 0,64-1,1). Un alto porcentaje de los pacientes del tratamiento combinado no pudieron continuarlo por la cefalea inducida por el dipiridamol: después de 5 años de seguimiento, solo el 66% de los enfermos del grupo de tratamiento combinado continuaban con la medicación, en comparación con el 84% del grupo tratado solo con ácido acetilsalicílico. Los resultados frustrantes del tratamiento combinado con dipiridamol y ácido acetilsalicílico para la prevención secundaria se corroboraron en el estudio PRoFESS. En él se reclutó a 20.332 pacientes con antecedentes de ACV y se les aleatorizó dipiridamol de liberación diferida (200 mg) y ácido acetilsalicílico (25 mg) o clopidogrel en monoterapia.[68] Tras un seguimiento de 2,5 años, el 9% de los enfermos que recibieron tratamiento combinado experimentaron otro ACV, episodio que afectó al 8,8% de los enfermos tratados con clopidogrel (HR: 1,01; IC al 95%: 0,92-1,11); el tratamiento combinado también indujo más hemorragias (4,1 frente a 3,6%; HR: 1,16; IC al 95%: 1-1,32).

En comparación con la monoterapia, la experiencia acumulada con el tratamiento antiagregante dual –ácido acetilsalicílico más clopidogrel o ácido acetilsalicílico más dipiridamol– parece reducir de manera significativa los ACV recidivantes desde el 5 hasta el 3,3% (RR: 0,67; IC al 95%: 0,49-0,93).[69] Este beneficio ocurre a expensas de una tendencia al alza en las tasas de hemorragia importante, que se dio en el 0,9% de los pacientes que recibieron biterapia frente al 0,4% de los tratados con monoterapia (RR: 2,09; IC al 95%: 0,86-5,06).

Los datos con los demás antiagregantes son menos robustos. En el estudio Cilostazol for Prevention of Secondary Stroke (CSPS)-2, el cilostazol redujo el riesgo de ACV recidivante (HR: 0,74; IC al 95%: 0,56-0,98) y causó menos hemorragia que el ácido acetilsalicílico. El terutrobán, un antagonista de los receptores de tromboxano A2, no mostró ninguna superioridad sobre el ácido acetilsalicílico a la hora de prevenir los episodios de isquemia cerebral recurrente.[70] Los demás antiagregantes, como el prasugrel y el ticagrelor, se asocian a un riesgo más alto de sangrado y su importancia en el tratamiento de la enfermedad arterial carotídea se desconoce. Sin embargo, el problema de la resistencia al clopidogrel entre los pacientes con una inhibición farmacológica del citocromo P450 o sus polimorfismos genéticos abre la puerta hacia antiagregantes diferentes y más potentes con un perfil de seguridad más favorable.

La importancia de los antagonistas de la vitamina K para la prevención secundaria de los ACV de origen arterial se examinó en los estudios Stroke Prevention in the Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) y ESPRIT.[71,72] En ellos se estableció de un modo concluyente que la warfarina no aportaba ningún beneficio, fuera cual fuera la intensidad de la anticoagulación, sino que aumentaba el riesgo de hemorragia intracraneal. En el Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) se comparó la warfarina con el ácido acetilsalicílico entre pacientes con un ACV reciente y se incluyó un subgrupo con enfermedad arterial carotídea. Pese a que en este estudio se descartó a pacientes calificados para la revascularización, la warfarina no ofreció mejores resultados que el ácido acetilsalicílico durante los 2 años de tratamiento.[73] Las guías de las sociedades contemporáneas aconsejan la monoterapia de un ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg), la monoterapia con clopidogrel, o el tratamiento con ácido acetilsalicílico y dipiridamol en los pacientes sintomáticos con enfermedad arterial carotídea (clase I, peso de la evidencia B).[20]

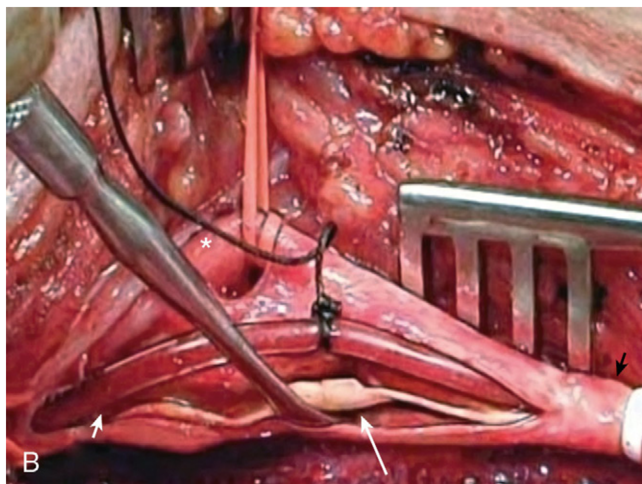


FIGURA 36-2 Bifurcación de la arteria carótida expuesta durante la endoarterectomía carotídea. La *flecha negra* apunta a la porción distal de la arteria carótida primitiva (ACP) y el *asterisco* marca la arteria carótida externa. La *flecha blanca corta* apunta a la porción proximal de la arteria carótida interna (ACI). La arteriotomía abre la porción distal de la ACP y proximal de la ACI; se observa una derivación que dirige el flujo sanguíneo en torno a la arteria expuesta. Se está eliminando la placa ateroesclerótica y la íntima *(flecha blanca larga)*.

Revascularización de la enfermedad arterial carotídea

En 2005 se realizaron en EE. UU. 135.701 endoarterectomías carotídeas (fig. 36-2) e intervenciones para colocar endoprótesis (fig. 36-3); el 92% de estas intervenciones se aplicaron a enfermos asintomáticos.[74] El número total de intervenciones de revascularización carotídea ha disminuido desde 388,1 intervenciones por 100.000 beneficiarios de Medicare en 1998 hasta 345,8 por 100.000 en 2004. Durante este período, el número de las intervenciones quirúrgicas se redujo en un 17% pero el número de intervenciones para colocar endoprótesis carotídeas se multiplicó por más de dos.

Revascularización quirúrgica

ENDOARTERECTOMÍA CAROTÍDEA PARA LA ESTENOSIS SINTOMÁTICA DE LA ARTERIA CARÓTIDA

Los pacientes que acuden al médico después de una AIT o un ACV no invalidante corren más riesgo de padecer un ACV mayor y mortal. Los estudios basados en la población del Reino Unido revelan que el riesgo de ACV después de una AIT oscila entre el 8 y el 9% a los 7 días y alcanza el 12% a los 30 días.[75,76] Entre los pacientes suscritos a organizaciones para el mantenimiento de la salud en EE. UU., que habían acudido a servicios de urgencias con una AIT, el riesgo de ACV a los 90 días llegó al 10,5%.[5] El momento adecuado para la revascularización de los enfermos sintomáticos es un determinante esencial de los resultados futuros, puesto que el beneficio de la revascularización aumenta al máximo cuando se ofrecen las 2 semanas siguientes al episodio índice, para disminuir de manera constante después. En otras palabras, la revascularización

FIGURA 36-3 Etapas seriadas de colocación de la endoprótesis en la arteria carótida. **A.** Angiografía de substracción digital de una arteria carótida interna (ACI; *flecha*) con una estenosis grave. La arteria carótida externa se cruza y enmascara, en parte, la estenosis de la ACI. **B.** Se coloca un filtro de protección embólica distal en la porción mediodistal de la ACI *(flecha),* distal a la estenosis. La malla del filtro permite el flujo de la sangre, pero atrapa cualquier detrito embólico liberado por la lesión al desplegar la endoprótesis. **C.** Cineangiografía para confirmar la localización de la lesión y la posición del filtro *(flecha)* justo antes de desplegar la endoprótesis. **D.** Angiografía final. Se despliega la endoprótesis en la ACI que no muestra estenosis residual. **E.** Filtro embólico protector después de su retirada. En la punta se aprecian los detritos de la placa amarilla oscura que han quedado atrapados.

temprana disminuye el riesgo de episodios cerebrovasculares isquémicos recurrentes.[77,78] Por desgracia, solo el 6% de los enfermos sintomáticos logran una revascularización a tiempo.[77]

En el estudio North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) se probó de un modo concluyente la utilidad de la CEA para pacientes con una estenosis carotídea del 50% o más que habían experimentado síntomas de ACV o AIT en los 6 a 12 meses anteriores. El riesgo absoluto de ACV disminuyó en un 8% al año,[79] y el efecto beneficioso más acusado se dio entre aquellos con una estenosis del 70 al 90%. Además, en NASCET se utilizó una definición duradera para evaluar la estenosis angiográfica de la carótida y se normalizaron las velocidades ultrasónicas carotídeas en relación con la gravedad angiográfica de la estenosis (fig. 36-4).

En el estudio European Carotid Surgery Trial (ECST) se reclutó a pacientes con síntomas de isquemia atribuidos a una estenosis carotídea ipsolateral. La definición angiográfica de *estenosis* en este estudio se diferenció de la definición de NASCET pues, como base del cálculo, se emplearon las dimensiones de la bifurcación carotídea, más difíciles de reproducir. El resultado es que las estimaciones de la estenosis en ECST resultaron sistemáticamente más altas que las derivadas con el método de NASCET. En la investigación se reclutó a 2.518 pacientes y se dispuso de los resultados preliminares de 2.200 de ellos tras un seguimiento de 3 años.[80] En este estudio se concluyó que los pacientes con una estenosis del 0 al 29% (definida según ECST) habían presentado tasas bajísimas de episodios con el tratamiento quirúrgico o conservador y que el beneficio de la CEA se veía superado por las complicaciones perioperatorias. La utilidad de la cirugía para los pacientes con una estenosis ECST del 30 al 69% seguía siendo incierta y se continuó vigilando a estos enfermos. Dentro del grupo con una estenosis del 70 al 99%, sin embargo, la cirugía ofreció un beneficio mensurable. El 7,5% de los pacientes del grupo quirúrgico sufrió un ACV o falleció en el período perioperatorio, pero el riesgo de un nuevo ACV ipsolateral durante el seguimiento representó el 2,8%. Por el contrario, el 16,8% de los enfermos que habían recibido tratamiento conservador experimentaron un ACV ipsolateral. Por tanto, si se descarta de antemano el riesgo quirúrgico, la cirugía causó una reducción séxtuple del riesgo de ACV ipsolateral ($P < 0,0001$). El riesgo total de muerte en el quirófano y de cualquier ACV alcanzó el 12,3% a los 3 años en el grupo quirúrgico y el 21,9% en el grupo conservador ($P < 0,01$). Los resultados definitivos del estudio se publicaron en 1998 sobre una cohorte total de 3.024 pacientes.[81] Según el análisis final, solo los pacientes con una estenosis del 80% definida según ECST (90% entre las mujeres) obtuvieron un beneficio suficiente a largo plazo para compensar el riesgo perioperatorio de muerte y ACV del 7% (v. tabla 36-1).

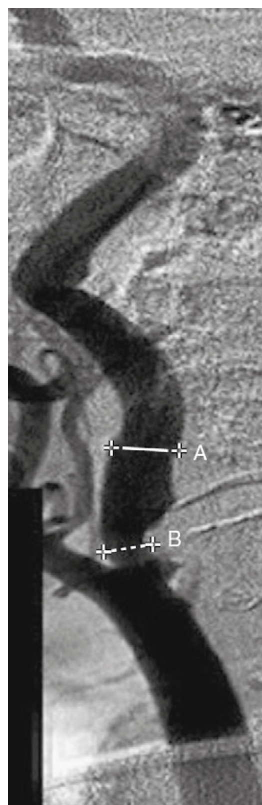


FIGURA 36-4 Ilustración de los criterios del North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) para calcular la gravedad de la estenosis carotídea. La gravedad de la estenosis angiográfica se define por la ecuación [(1 − B)/A] × 100%, donde *B* define el diámetro de la luz residual mínima de la arteria carótida interna (ACI) y *A* el diámetro de la luz de la ACI distal a la estenosis, en el punto donde las paredes del vaso se tornan paralelas.

En 1991, el estudio Veterans Administration 309 (VA 309) de EE. UU. reveló una tendencia no significativa a favor de la intervención quirúrgica de los enfermos con una estenosis carotídea sintomática.[82] Este estudio se detuvo prematuramente debido a la publicación de los resultados de NASCET y ECST. Rothwell et al.[83] revisaron todas las angiografías anteriores a la aleatorización en el estudio ECST y recalcularon la estenosis con los criterios de NASCET. Al combinar los datos de los 6.092 pacientes de los estudios NASCET, ECST y 309 se comprobó que la cirugía incrementaba el riesgo de ACV a los 5 años entre los pacientes con una estenosis NASCET inferior al 30%; no proporcionaba ningún beneficio a los enfermos con una estenosis del 30 al 49% (reducción absoluta del riesgo [RAR]: 3,2%; $P = 0,6$); poseía un beneficio marginal para aquellos con una estenosis del 50 al 69% (RAR: 4,6%; $P = 0,04$); y, sin embargo, resultaba muy beneficiosa para los enfermos con una estenosis arterial carotídea del 70 al 99% (RAR: 16%; $P < 0,001$). Por consiguiente, el beneficio de la revascularización quedó sólidamente establecido para los enfermos sintomáticos con una estenosis angiográfica de la carótida del 50% o más (70% según las pruebas no invasivas).

El beneficio de la revascularización carotídea está claro para los pacientes sintomáticos, pero jamás se subrayará lo suficiente la importancia del tratamiento conservador concomitante. Hackam et al. calcularon el efecto acumulativo potencial de la combinación de cinco tratamientos para prevenir los episodios recurrentes de pacientes que habían sufrido un ACV o un AIT. La asociación de ácido acetilsalicílico, una estatina, antihipertensivos, ejercicio y dieta causó un descenso relativo del riesgo del 80%, que se tradujo en la necesidad de tratar a cinco enfermos para evitar una muerte.[83a]

Las guías del ACC/AHA/ASA recomiendan la CEA (clase I, peso de la evidencia B) a los pacientes con una estenosis carotídea del 70% o más que han sufrido un ACV o AIT ipsolaterales no invalidantes en el semestre anterior, siempre y cuando el riesgo quirúrgico sea normal o bajo y la tasa previsible de ACV o muerte perioperatorias resulte inferior al 6%.[20] Por primera vez, la cirugía de la arteria carótida (que se comenta con más detalle a continuación) se considera una alternativa equivalente para este grupo de pacientes, siempre que la intervención endovascular resulte idónea y que el riesgo de ACV y muerte sea inferior al 6% en la fase perioperatoria. Más aún, parece razonable favorecer la CEA sobre la cirugía entre los pacientes mayores, sobre todo entre aquellos con una geometría arterial compleja.

ENDOARTERECTOMÍA CAROTÍDEA PARA LA ESTENOSIS ASINTOMÁTICA DE LA ARTERIA CARÓTIDA

En tres estudios originales se investigó la importancia de la CEA para la prevención primaria de los ACV ipsolaterales de pacientes con enfermedad arterial carotídea asintomática. Estos estudios –Carotid Artery Surgery Asymptomatic Narrowing Operation Versus Aspirin (CASANOVA),[84] Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy (MACE),[85] y estudios de VA[86] – no revelaron ninguna ventaja del tratamiento quirúrgico para la prevención de los ACV a largo plazo. La contribución duradera del estudio MACE podría consistir en la observación de tasas perioperatorias mayores de AIT e IM, en comparación con el grupo conservador, sin duda relacionadas con la ausencia de tratamiento del grupo quirúrgico (tabla 36-2).

Más adelante, la revascularización quirúrgica se investigó, de nuevo, en otros dos estudios aleatorizados de referencia. En el Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS), efectuado entre 1987 y 1993, y en el Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST), realizado entre 1993 y 2003, se detectó un beneficio pequeño pero significativo de la CEA sobre el mejor tratamiento conservador disponible en ese momento. Estos dos estudios han configurado el tratamiento de los pacientes con una enfermedad arterial carotídea asintomática moderada o intensa en los últimos 2 decenios y continúan agitando un debate ardiente.

En ACAS se reclutó a 1.662 pacientes con una estenosis carotídea del 60% o más y se les aleatorizó el tratamiento conservador, consistente en

TABLA 36-2 Resumen de los resultados de los estudios quirúrgicos aleatorizados para comparar la endoarterectomía carotídea con el mejor tratamiento conservador disponible

ESTUDIO	PACIENTES (N)	GRAVEDAD DE LA ESTENOSIS (%)	SEGUIMIENTO MEDIO (AÑOS)	*Accidente cerebrovascular ipsolateral* CONSERVADOR (%)	CEA (%)	VALOR *P*	ACV PERIOPERATORIO Y MORTALIDAD (%)
Enfermedad sintomática de la arteria carótida							
NASCET, 1991[79]	659	70-99	1,5	26	9	<0,001	5,8
NASCET, 1991[79]	858	50-69	1,5	22,2	15,7	0,045	6,7
ECST, 1991, 1998[80,81]	576	>80*	3	26,5	14,9	<0,001	7
VA 309, 1991[82]	129	70-99	1	26	7,9	0,004	NP
NASCET/ECST/VA agrupados, 2003[83]	1.095	>70	5	RAR = 16		<0,001	7,1
Estenosis asintomática de la arteria carótida							
CASANOVA, 1991[84]	410	50-90	3	11,3	10,7	0,48	4,62
VA, 1993[86]	444	50-99	4	8,6	4,7	0,06	NP
ACAS, 1995[87]	1.662	50-99	2,7	11	4,8	0,006	2,3
ACST, 2004[88]	3.120	≥70	3,4	6,4	11,8	<0,001	3,1

*La estenosis del 80% en ECST se calculó aplicando el protocolo ECST, que supervalora la gravedad de la estenosis frente a los criterios de NASCET.
ACV, accidente cerebrovascular; *CEA*, endoarterectomía carotídea; *NP*, no procede; *RAR*, reducción absoluta del riesgo.

ácido acetilsalicílico, o la CEA.[87] Las mujeres representaban el 34% de los subgrupos reclutados. Tras una mediana de seguimiento de 2,7 años, el riesgo agregado de ACV ipsolateral y de cualquier ACV o muerte perioperatorios representó el 11% a los 5 años en el grupo de tratamiento conservador y el 5,1% en el grupo quirúrgico, lo que supone una reducción relativa del riesgo del 53% (IC al 95%: 22-72%). El descenso absoluto del riesgo obtenido con la CEA alcanzó el 5,9%, con un número de enfermos que es necesario tratar (NNT) de 17. El análisis posterior reveló que se evitarían 59 ACV por cada 1.000 operaciones satisfactorias de la carótida. Curiosamente, no se halló ninguna relación entre la gravedad de la estenosis arterial carotídea y el riesgo de ACV o el beneficio de la revascularización.

En el estudio del grupo cooperativo ACST se reclutó a 3.120 enfermos asintomáticos con una estenosis carotídea del 70% o más, a quienes se aleatorizó la CEA inmediata o su aplazamiento indefinido.[88] Los enfermos del último grupo recibieron tratamiento conservador y fueron operados a razón de un 4% al año. La mortalidad y los ACV perioperatorios se dieron en el 3,1% de los casos (IC al 95%: 2,3-4,1). Se vigiló a los pacientes hasta 5 años (seguimiento medio de 3,4 años). La variable combinada de ACV y mortalidad perioperatorios así como cualquier ACV no operatorio se dio en el 6,4% de los enfermos del grupo con intervención inmediata y en el 11,8% de aquellos sometidos a tratamiento conservador ($P < 0,0001$). Esta variable de cualquier ACV difirió de la empleada en el estudio ACAS, donde se evaluó el ACV ipsolateral. La tasa de ACV mortales o invalidantes representó el 3,5, frente al 6,1% ($P = 0,004$), y la de ACV mortales el 2,1, frente al 4,2% ($P = 0,006$), en los grupos quirúrgico y médico, respectivamente.

A semejanza de los resultados de ACAS, la gravedad de la estenosis arterial carotídea no se correlacionó con el riesgo de ACV o el beneficio de la intervención quirúrgica: el riesgo de ACV a los 5 años entre los pacientes con una estenosis carotídea inferior al 80% llegó al 2,1% en el grupo quirúrgico y al 9,5% en el médico; entre los que presentaron una estenosis superior al 80%, las cifras alcanzaron el 3,2 y el 9,6%, respectivamente. La utilidad de la cirugía carotídea quedó patente a los 2 años del seguimiento. La reducción relativa del riesgo atribuida a la CEA representó el 46% y la reducción absoluta del riesgo supuso el 5,4 o el 1% al año. Esta reducción del riesgo se tradujo en un NNT de 19 y en la evitación de 53 ACV por cada 1.000 operaciones carotídeas.

La evolución del tratamiento conservador durante la década de reclutamiento se reflejó en un mayor uso de estatinas y antihipertensivos. El 17% de los enfermos reclutados entre 1993 y 1996 tomaban estatinas, frente al 58% de los reclutados entre 2000 y 2003. Durante el seguimiento final, el 90% de los pacientes recibían tratamiento con antiagregantes, el 81% con antihipertensivos y solo el 70% con estatinas.

Las mujeres, que representaban el 34% de la población del estudio, se beneficiaron de la CEA solo después de descartar los episodios perioperatorios de ACV y muerte. Incluso tras combinar los datos de ACAS y ACST para analizar las tasas de los episodios en un número mayor de mujeres, la tendencia hacia el beneficio de la CEA no alcanzó significación estadística (CP: 1,04; IC al 95%: 0,7-1,6).[89]

El seguimiento de ACST a los 10 años reveló que el beneficio de la CEA se prolongaba más allá del período de seguimiento inicial.[49] Al cabo de 10 años, la variable combinada de ACV y muerte operatorios y ACV no operatorio se dio en el 13,4% de los miembros del grupo quirúrgico y en el 17,9% de los pacientes del grupo con un aplazamiento. Así pues, al cabo de 10 años, la reducción relativa del riesgo representó el 26%, y la absoluta, el 4,6 o un 0,46% al año. Este análisis a los 10 años también puso de manifiesto que el riesgo de ACV entre las mujeres menores de 75 años se reducía definitivamente con la CEA desde el 16% en el grupo médico hasta el 10,2% en el grupo quirúrgico, lo que representa un descenso absoluto del riesgo del 0,58% al año.

El estudio ACAS hizo que se acogiera la CEA para los casos de estenosis arterial carotídea asintomática, siempre y cuando las tasas de morbilidad y mortalidad perioperatorias fueran inferiores al 3% exigido en las guías. A los pocos años de la publicación del estudio ACAS, el número de operaciones carotídeas en EE. UU. se había elevado en un 94%, hasta 150.000 cirugías carotídeas al año.[90] No obstante, en el Reino Unido, el número de operaciones necesarias para prevenir un ACV incapacitante o mortal no se consideró rentable y, por esta razón, el número de las operaciones se mantuvo constante.[91]

El análisis posterior de este estudio engendró controversia en cuanto a la diseminación de sus resultados. Tan solo el 9% de los enfermos reclutados completaron los 5 años de seguimiento, lo que cuestionó la interpretación de las estimaciones del riesgo a los 5 años según Kaplan-Meier. La reducción relativa del riesgo, según la tasa combinada de ACV ipsolateral mayor o de cualquier ACV o muerte perioperatorios se había reducido en un 43% a los 5 años, pero el descenso relativo en los 4,5 años era prácticamente nulo y el resultado se vio impulsado por tan solo tres episodios. Así pues, el pronóstico a los 5 años constituye un determinante esencial a la hora de seleccionar a los enfermos asintomáticos para la CEA; la reducción media absoluta del riesgo de ACV invalidante, con la CEA, alcanzó un 0,5%.[91] La utilidad de la endoarterectomía no se extendió al sexo femenino, infrarrepresentado en este estudio. Entre las 281 mujeres tratadas mediante cirugía, 15 alcanzaron la variable, en comparación con 14 episodios registrados entre las 287 mujeres que habían recibido tratamiento conservador, lo que arroja una RP de 1,1 (IC al 95%: 0,52-1,32). Las mujeres experimentaron complicaciones perioperatorias con una tasa

del 3,6%, en comparación con el 1,7% de los hombres. Así pues, pese a que las mujeres obtuvieron un descenso relativo del riesgo del 66%, la utilidad de la cirugía no resultó estadísticamente significativa para ellas, pues la reducción relativa del riesgo supuso el 17% (IC al 95%: 96-65%). Durante el seguimiento quinquenal de ACAST se describieron resultados parecidos. Entre las 539 mujeres tratadas con endoarterectomía, 31 sufrieron un ACV perioperatorio o muerte operatoria, en comparación con 34 del grupo de 327 que había recibido tratamiento conservador, lo que da una RP de 0,9 (IC al 95%: 0,55-1,49).

El proceso riguroso de selección de centros suscitó dudas sobre la posibilidad de generalizar los resultados del estudio. A los cirujanos participantes se les exigió que documentaran la realización de, como mínimo, 12 operaciones carotídeas al año, con una tasa de mortalidad perioperatoria en los últimos 50 casos de menos del 3% entre los enfermos asintomáticos y del 5% entre los sintomáticos. Solo se admitió al 70% de los centros en el estudio.[92] En consecuencia, la tasa perioperatoria de ACV y muertes en este estudio representó el 1,5% (IC al 95%: 0,6-2,4%), y la tasa de mortalidad, el 0,14% (IC al 95%: 0-0,4%). De hecho, las inspecciones subsiguientes de la CEA entre pacientes asintomáticos, llevadas a cabo en 10 estados de EE. UU. entre 1995 y 1996, arrojaron tasas de mortalidad o de ACV a los 30 días del 5,9%, que se redujeron hasta el 5,4% durante las operaciones efectuadas entre 1998 y 1999.[93] El metaanálisis de 46 series sobre CEA aplicada a pacientes asintomáticos en los 5 años siguientes a la publicación de ACAS desveló una tasa de mortalidad mucho más alta, del 1,11%, y una tasa combinada de ACV y muerte del 4,3%.[91] El beneficio que los enfermos asintomáticos obtienen de la cirugía arterial carotídea depende del riesgo perioperatorio bajo alcanzado en los estudios aleatorizados, que podría resultar difícil de reproducir en la práctica clínica habitual.

Ninguno de estos dos estudios mostró un beneficio convincente de la endoarterectomía quirúrgica para los enfermos mayores de 75 años. En el estudio ACAS se descartó a los mayores de 80 años y el número de pacientes de 75 a 80 años era escaso. En el estudio ACST, la CEA no proporcionó ningún beneficio a los pacientes mayores, ni siquiera después de descartar los episodios perioperatorios.

Así pues, la CEA de los pacientes asintomáticos podría reducir el riesgo a largo plazo de ACV, a expensas de un mayor riesgo a corto plazo de muerte y ACV asociados a la intervención. Como el número de ACV se reduce con el tratamiento médico intensivo, la relación a largo plazo entre riesgo y beneficio de estas intervenciones deberá sopesarse cuidadosamente en cada caso.

Tratamiento endovascular de la estenosis arterial carotídea

El ímpetu para el desarrollo de las técnicas quirúrgicas sobre la arteria carótida provino de las tasas de complicación cardiovascular relativamente altas asociadas a la CEA entre pacientes con un alto riesgo para la cirugía motivado por la comorbilidad o las dificultades anatómicas. Los rasgos anatómicos que aumentan el riesgo de la CEA son las lesiones de la carótida interna situadas por encima del ángulo mandibular, las cicatrices cervicales causadas por la radioterapia (fig. 36-5), la inmovilidad del cuello o la reestenosis tras una CEA previa (fig. 36-6). La cirugía ha evolucionado desde la simple angioplastia hasta una plataforma de endoprótesis autoexpandibles combinada con diversos dispositivos antiembólicos. Después de los encendidos debates del último decenio, los avances tecnológicos y una serie de estudios rigurosos han hecho que se admita el tratamiento endovascular como referencia aceptable para el subgrupo, cada vez mayor, de pacientes con enfermedad arterial carotídea asintomática y sintomática.

La Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. aprobó la colocación de endoprótesis carotídeas para los pacientes con alto riesgo de CEA en 2004. En mayo de 2011, la FDA amplió las indicaciones para incluir a los pacientes sintomáticos y asintomáticos, con independencia del riesgo quirúrgico.

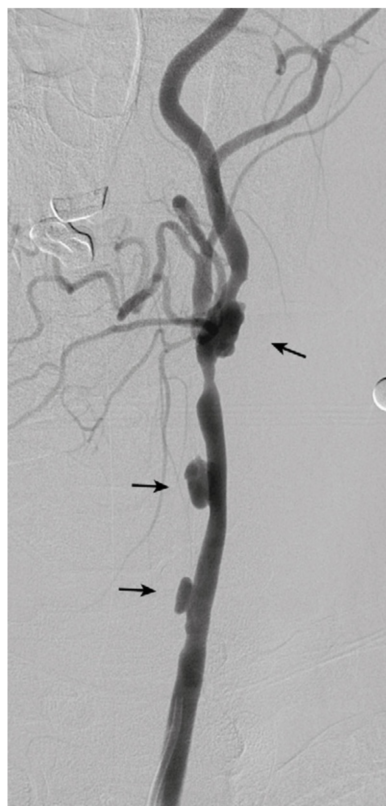


FIGURA 36-5 Enfermedad arterial carotídea de un paciente con accidente isquémico transitorio y antecedentes de radioterapia en dosis altas sobre el cuello por una neoplasia maligna nasofaríngea. Las arterias carótidas primitiva e interna presentan áreas de estenosis moderada, ulceración focal y formación de aneurismas *(flechas)*. La colocación de endoprótesis carotídeas puede constituir una modalidad mejor de revascularización en un cuello cicatricial.



FIGURA 36-6 Estenosis grave de la arteria carótida interna derecha *(flecha larga)* de un paciente sometido a endoarterectomía carotídea (CEA) previa. Se aprecian las grapas quirúrgicas *(flecha corta)*. La reestenosis tras la CEA confirma el mayor riesgo de complicaciones perioperatorias; la forma preferida de revascularización suele ser la colocación de endoprótesis carotídeas.

COLOCACIÓN DE ENDOPRÓTESIS CAROTÍDEAS A PACIENTES ASINTOMÁTICOS CON ALTO RIESGO QUIRÚRGICO: DATOS DE LOS GRANDES REGISTROS

Las primeras evaluaciones de los tratamientos endovasculares modernos con endoprótesis autoexpandibles y dispositivos de protección embólica se basaron, sobre todo, en registros no aleatorizados exigidos por la FDA y promovidos por los fabricantes. El escrutinio de la FDA dio lugar a la creación de registros cualitativos con recogida prospectiva de datos y adjudicación independiente de los episodios de más de 10.000 pacientes de alto riesgo fundamentalmente asintomáticos. En estos registros se inscribió únicamente a pacientes con un riesgo supuestamente elevado para la CEA, y sus resultados se compararon con criterios objetivos de rendimiento (COR). Estos criterios se basaron en los resultados históricos de pacientes de alto riesgo sometidos a CEA, con tasas de ACV y muerte de hasta el 11% a los 30 días en caso de comorbilidad intensa y del 15% en caso de rasgos anatómicos de alto riesgo (reestenosis tras las CEA, radioterapia cervical previa, cirugía previa del cuello, lesión cervical alta). Los criterios de reclutamiento exigieron que los pacientes asintomáticos presentaran una estenosis carotídea del 80% o más y que los sintomáticos mostraran una estenosis del 50% o más. La mayoría de los pacientes inscritos en estos registros se encontraba asintomática. Los datos de los registros para la colocación de endoprótesis carotídeas, en los que se reclutó a pacientes con un alto riesgo quirúrgico, indican que esta estrategia de revascularización se puede llevar a cabo con tasas de complicaciones inferiores al 6% exigido en los casos sintomáticos y al 3% en los asintomáticos que comportan un riesgo aceptable de la CEA.

Los más grandes de estos registros de alto riesgo fueron el Carotid Acculink/Accunet Post-Approval Trial to Uncover Unanticipated or Rare Events (CAPTURE)-1 (3.500 pacientes), el Emboshield and Xact Post Approval Carotid Stent Trial (EXACT; 2.145 pacientes), CAPTURE-2 (3.388 pacientes), y el Stenting and Angioplasty With Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy (SAPPHIRE) Worldwide Registry (2.001 pacientes). En los registros CAPTURE se evaluaron la endoprótesis Acculink y el dispositivo filtrante de protección embólica distal Accunet (DEP), la primera plataforma de endoprótesis carotídea aprobada por la FDA. En el registro EXACT se evaluaron la endoprótesis Xact y el dispositivo de protección embólica distal Emboshield, y en el registro SAPPHIRE se trató a los pacientes con la endoprótesis Precise y el dispositivo de protección embólica distal Angioguard.

En el registro CAPTURE-1, el 14% de los enfermos reclutados sufría síntomas.[94] La variable primaria de muerte, ACV o IM en los 30 días se dio en el 6,3%. En los registros CAPTURE-2 y EXACT, publicados 2 años después, la variable primaria de muerte o ACV a los 30 días sucedió en el 3,4% de los pacientes (IC al 95%: 2,9-4%) de CAPTURE-2 y en el 4,1% de los del registro EXACT (IC al 95%: 3,3-5%).[95] Al combinar estos dos registros, la variable primaria global ocurrió en el 5,3% de los enfermos sintomáticos menores de 80 años (IC al 95%: 3,6-7,4%) y en el 2,9% de los pacientes asintomáticos del mismo grupo de edad (IC al 95%: 2,4-3,4%). Los pacientes mayores de 80 años presentaron tasas más elevadas de episodios: 10,5% entre los pacientes sintomáticos (IC al 95%: 6,3-16%) y 4,4% entre los asintomáticos (IC al 95%: 3,3-5,7%). Este análisis combinado reveló que la colocación de endoprótesis carotídeas podría satisfacer, entre los sujetos no octogenarios de alto riesgo, los requisitos AHA sobre tasas de episodios perioperatorios entre los pacientes sintomáticos y asintomáticos con un riesgo normal. El análisis ulterior de estos registros puso de manifiesto una fuerte correlación entre la experiencia de los cirujanos y las tasas de episodios: los cirujanos que habían colocado 72 endoprótesis presentaron tasas de episodios sistemáticamente bajas a los 30 días (<3%).

En el registro mundial SAPPHIRE se recogieron datos de 2.001 pacientes de alto riesgo, el 28% de ellos con síntomas. La tasa combinada de episodios adversos a los 30 días se dio en el 4,4% de todos los pacientes (muerte: 1,1%; ACV: 3,2%; IM: 0,7%).[96]

COLOCACIÓN DE ENDOPRÓTESIS EN LA ARTERIA CARÓTIDA A PACIENTES CON ALTO RIESGO QUIRÚRGICO: DATOS DE LOS ESTUDIOS ALEATORIZADOS

El estudio SAPPHIRE fue la primera investigación aleatorizada, en la que se comparó la colocación de una endoprótesis autoexpansible de nitinol más un dispositivo de protección embólica distal (endoprótesis Precise/dispositivo Angioguard) frente a la CEA entre pacientes con alto riesgo quirúrgico. En este estudio multicéntrico, aleatorizado, de no inferioridad se reclutó a enfermos sintomáticos con una estenosis carotídea al 50% o más y a pacientes asintomáticos con una estenosis carotídea del 80% o más, a juzgar por la ecografía. Un tercio de los pacientes inscritos se encontraba sintomático. La variable primaria consistió en una combinación de muerte, ACV e IM en los 30 días siguientes a la revascularización y muerte y ACV ipsolateral entre los días 31 y el primer año. Todos los pacientes habían sido considerados idóneos para la CEA, a pesar de su alto riesgo. Aquellos que no fueron considerados idóneos para la cirugía (n = 406) pasaron a un registro de endoprótesis, y los que no se pudieron someter a intervención cardiovascular (n = 7) se inscribieron en un registro quirúrgico. Entre los 334 pacientes aleatorizados, el episodio primario ocurrió al cabo de 1 año en el 12,2% de los pacientes que recibieron endoprótesis y el 20,1% de los operados ($P = 0{,}004$). En el período perioperatorio inmediato, el 4,8% de los pacientes del grupo de las endoprótesis carotídeas sufrieron muerte, ACV o IM, frente al 9,8% del grupo de endoarterectomía ($P = 0{,}09$). La variable principal se vio muy influida por las tasas más altas de IM perioperatorio: el 3 frente al 7,5% ($P = 0{,}07$). El estado sintomático no modificó la comparación entre las dos estrategias de tratamiento. Los investigadores de SAPPHIRE notificaron más adelante los resultados a los 3 años, que confirmaron la ausencia de diferencias en los resultados a largo plazo entre los pacientes tratados mediante CEA o endoprótesis carotídeas.[97]

Los resultados de este estudio certificaron la ausencia de inferioridad de las endoprótesis carotídeas para este grupo de pacientes. Sobre la base del estudio SAPPHIRE, la FDA aprobó la colocación de endoprótesis carotídeas en 2004 a los pacientes sintomáticos y asintomáticos con un alto riesgo de complicaciones perioperatorias en virtud de la comorbilidad o de las características anatómicas. Dada la preocupación suscitada por la eficacia de las endoprótesis carotídeas, el Center for Medicare and Medicaid Services limitó el reembolso de las endoprótesis carotídeas a los pacientes sintomáticos de alto riesgo con una estenosis carotídea del 70% o más. Luego, la cobertura se amplió al tratamiento de los enfermos sintomáticos con una estenosis del 50% o más y de los asintomáticos con una estenosis del 80% o más, siempre que fueran reclutados en registros posteriores a la aprobación o en estudios controlados y aleatorizados. De esta manera, el número de colocaciones de endoprótesis carotídeas se ha elevado sustancialmente.[98] Al mismo tiempo, el reclutamiento en los registros posteriores a la aprobación aporta información técnica y clínica valiosa sobre los pacientes que más se pueden beneficiar de estas intervenciones.

COLOCACIÓN DE ENDOPRÓTESIS EN LA ARTERIA CARÓTIDA A PACIENTES SINTOMÁTICOS CON UN RIESGO NORMAL

En tres estudios aleatorizados se comparó la colocación de endoprótesis carotídeas frente a la CEA en casos con enfermedad sintomática de la arteria carótida y un riesgo quirúrgico normal. En el estudio Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S), una investigación de no inferioridad, se aleatorizó a pacientes con un riesgo quirúrgico normal en los 4 meses siguientes al AIT o a un ACV no invalidante motivado por una estenosis arterial carotídea del 60% o más.[99] La variable principal en este estudio francés fue una combinación de cualquier ACV o muerte en los 30 días siguientes a la revascularización. La investigación se canceló prematuramente, tras reclutar a 527 de los 872 pacientes previstos, ante las dudas suscitadas sobre la seguridad y la futilidad del estudio. La variable principal se dio en el 9,6% de los pacientes del grupo endovascular y en el 3,9% de los del grupo quirúrgico ($P = 0{,}01$). La variable secundaria preespecificada era una combinación de cualquier ACV o muerte en torno a la intervención y cualquier ACV ipsolateral no relacionado con la intervención en los 4 años siguientes. La variable secundaria se dio en el 11,1% de los pacientes de la endoprótesis carotídea y en el 6,2% de los sometidos a endoarterectomía (HR: 1,97; IC: 1,06-3,67; $P = 0{,}03$).[99] Así pues, el riesgo de ACV después del período inmediato en torno a la intervención resultó bajísimo en ambos grupos, lo que hace pensar en la durabilidad de ambas intervenciones. El fracaso de las endoprótesis carotídeas en este estudio provino de las elevadas complicaciones alrededor de la intervención, observación que los críticos atribuyeron al diseño controvertido de la investigación.

El otro estudio de no inferioridad, el Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery Versus Endarterectomy (SPACE), se llevó a cabo en Alemania, Austria y Suiza. En este estudio se intentó reclutar a pacientes con un riesgo quirúrgico normal que habían sufrido un AIT

o un ACV no invalidante en los 6 meses anteriores a la aleatorización y mostraban una estenosis de la arteria carótida ipsolateral del 70% o más. Este estudio se detuvo tras reclutar a 1.183 pacientes, a pesar de que para obtener un poder estadístico suficiente, debía haberse reclutado a 2.500; sin embargo, no se alcanzó el reclutamiento por limitaciones financieras y por la lentitud en la inscripción de los casos. La variable principal, los ACV ipsolaterales o las muertes ocurridos en los 30 días siguientes a la revascularización, se dio en el 6,84% de los que recibieron endoprótesis y el 6,34% de los tratados mediante endoarterectomía (diferencia absoluta: 0,51%; IC al 90%: −1,89-2,91%). En este estudio no se pudo probar la no inferioridad del tratamiento endovascular. Tras un seguimiento de 2 años, las tasas de ACV ipsolateral no difirieron entre ambos grupos: el 9,5% con las endoprótesis carotídeas frente al 8,8% con la endoarterectomía (HR: 1,1; IC al 95%: 0,75-1,61).[100] El seguimiento más amplio de los estudios EVA-3S y SPACE reveló tasas bajas de ACV ipsolateral, lo que lleva a pensar en una durabilidad excelente de los dos tipos de revascularización.

En el tercer estudio, el International Carotid Stenting Study (ICSS), se aleatorizó a 1.713 pacientes con una estenosis carotídea sintomática reciente, mayor del 50%, de modo que recibieran una endoprótesis o la CEA.[101] La variable principal de este estudio fue el ACV mortal o invalidante en cualquier territorio a los 3 años del seguimiento. El análisis provisional de la seguridad permitió adjudicar la tasa de ACV, muertes o IM alrededor de la intervención al cabo de 120 días. La tasa de ACV invalidantes o de muertes no difirió de manera estadística en ambos grupos: el 4% en el grupo de la endoprótesis y el 3,2% en el de la endoarterectomía (HR: 1,28; IC al 95%: 0,77-2,11). Sin embargo, la incidencia de cualquier ACV, muerte o IM resultó mayor en el grupo de endoprótesis que en el de la endoarterectomía: el 8,5 frente al 5,2%, respectivamente (HR: 1,69; IC al 95%: 1,16-2,45; $P = 0{,}006$). Al parecer, la diferencia en los resultados a corto plazo podría deberse a las tasas más elevadas de ACV no invalidante en el grupo de las endoprótesis. Para averiguar si esta observación posee relevancia clínica a largo plazo se necesita un seguimiento más extenso.

Una de las mayores críticas que han recibido estos estudios es la inexperiencia relativa de los cirujanos encargados de colocar las endoprótesis carotídeas. En el registro CAPTURE-2 se comprobó que la experiencia de los cirujanos y de los centros constituía el determinante principal del resultado en torno a la intervención. Al parecer, para obtener tasas de mortalidad y ACV menores del 3% se precisa un umbral de 72 casos.[102] En el estudio EVA-3S, se exigió una experiencia mínima de 12 colocaciones de endoprótesis carotídeas a lo largo de la vida, pero se permitió participar a cirujanos que habían colocado solo cinco prótesis carotídeas y efectuado 30 intervenciones sobre vasos supraaórticos no carotídeos. Asimismo, se incluyó a investigadores que no cumplían estos requisitos si ejecutaban la intervención en presencia de un tumor experimentado y se exigió a los cirujanos vasculares que hubieran realizado, como mínimo, 25 endoarterectomías carotídeas en los 12 meses anteriores al reclutamiento. Aquellos cirujanos con una experiencia mayor de 50 colocaciones de endoprótesis carotídeas implantaron solo el 16% de las endoprótesis en el estudio, mientras que el 39% fueron colocadas por médicos en fase de formación.[103] Esta inexperiencia quizá justifique la alta tasa de conversión del tratamiento endovascular en quirúrgico, que representó el 5%. En el estudio SPACE, para participar se requirió la ejecución de 25 colocaciones de endoprótesis carotídeas, como mínimo. Sin embargo, a lo largo del estudio, este requisito se modificó para que aquellos operarios con una experiencia de 10 casos pudieran intervenir bajo la supervisión de un tutor. Los cirujanos vasculares que efectúan endoarterectomías carotídeas debían mostrar unas tasas aceptables de mortalidad y morbilidad en las 25 endoarterectomías carotídeas más recientes. En ICSS, se exigió a los cirujanos que documentaran la implantación de 50 endoprótesis, de las que 10 de ellas se hubieran practicado en la carótida; sin embargo, se permitió la tutela de los cirujanos que incumplían estos requisitos.[104]

Los datos de los estudios indican que la experiencia de los cirujanos no guardaba necesariamente relación con los resultados obtenidos alrededor de la intervención. En el estudio EVA-3S, el riesgo de ACV o muerte en torno a la intervención alcanzó un 12,2% si la intervención la realizaban cirujanos con una experiencia de 50 casos y el 11% si la practicaban cirujanos con menos experiencia. Otras dudas planteadas por estos estudios comprendieron la idoneidad del tratamiento antiagregante dual después de la intervención y el uso poco uniforme de dispositivos de protección embólica distal (27% de las intervenciones en el estudio SPACE).

Una de las mayores lecciones aprendidas en los últimos 5 años a partir de los registros estadounidenses y de los estudios europeos es que, de la misma manera que existen pacientes con un alto riesgo de complicación perioperatoria asociada a la CEA, hay otros con un mayor riesgo de complicaciones si se colocan endoprótesis carotídeas. No se trata de limitaciones fisiológicas, sino más bien anatómicas y «geométricas». Los pacientes con una anatomía desfavorable del cayado aórtico y vasos carotídeos tortuosos pueden frustrar incluso a un operador habilidoso que trate de empujar un catéter hasta la arteria carótida (fig. 36-7). Las manipulaciones complejas sobre vasos ateroescleróticos acentúan el riesgo de un episodio de isquemia alrededor de la intervención. De forma análoga, estas características de la lesión, como los defectos de llenado, las placas ulceradas complejas y los trombos incrementan el riesgo de episodios de embolia al desplegar la endoprótesis o dilatar el balón. Pese a que los pacientes con un riesgo quirúrgico elevado sean sistemáticamente descartados de los estudios comparativos, los rasgos considerados de alto riesgo para la colocación de endoprótesis carotídeas no se han sometido al mismo grado de escrutinio.

COLOCACIÓN DE ENDOPRÓTESIS EN LA ARTERIA CARÓTIDA A PACIENTES SINTOMÁTICOS Y ASINTOMÁTICOS CON UN RIESGO NORMAL: CREST

En el estudio Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST) de EE. UU. y Canadá se incluyó a pacientes, tanto sintomáticos como asintomáticos, con un riesgo normal. El diseño inicial del estudio permitía reclutar a pacientes que habían padecido síntomas en los 6 meses siguientes a los episodios cerebrovasculares y mostraban una estenosis carotídea del 50% o más en la angiografía o del 70% o más en la ecografía, angiografía por resonancia magnética (ARM) o angiografía por tomografía computarizada (ATC). Después del reclutamiento durante un lustro se modificó el diseño para incluir a pacientes asintomáticos con una estenosis angiográfica del 60% o más, una estenosis ecográfica del 70% o más o una estenosis del 80% o más detectada por ARM o ATC. La variable principal combinada se especificó como cualquier ACV, IM o muerte en el período que rodeó a la intervención o cualquier agente cerebrovascular ipsolateral en un plazo de 4 años. Se aleatorizó y vigiló durante una mediana de 2,5 años a un total de 2.502 pacientes. Más del 85% de los enfermos reclutados sufría una estenosis carotídea del 70% o más y el 47% se hallaba asintomático. Los octogenarios representaron el 9% de la población estudiada.

La variable principal no difirió entre los dos grupos de tratamiento y se dio en el 7,2% de los miembros del grupo endovascular y en el 6,8% de los del grupo quirúrgico (HR para la endoprótesis: 1,11; IC al 95%: 0,81-1,51; $P = 0{,}51$). Este resultado se mantuvo con independencia del sexo y del estado sintomático. El análisis adicional reveló una tasa de ACV ipsolaterales o muerte a los 4 años del 6,4% en el grupo de endoprótesis y del 4,7% en el de la CEA (HR: 1,37; $P = 0{,}03$). Entre los pacientes asintomáticos, la tasa de ACV o muerte a los 4 años representó el 4,5% en el grupo de endoprótesis y el 2,7% en el grupo quirúrgico (HR: 1,86; $P = 0{,}07$). Entre los pacientes sintomáticos, las tasas llegaron al 8% en el grupo de las endoprótesis carotídeas y al 6,4% en el de la cirugía (HR: 1,5; $P = 0{,}03$).

El riesgo de muerte alrededor de la intervención no varió en ambos grupos (0,7 frente a 0,3%; $P = 0{,}18$); el riesgo de IM fue mayor en el grupo quirúrgico (1,1 frente a 2,3%; $P = 0{,}03$), y el riesgo de cualquier ACV se elevó aún más en el grupo de las endoprótesis (4,1 frente a 2,3%; $P = 0{,}01$). No obstante, la tasa más elevada de ACV en torno a la intervención en el grupo de las endoprótesis se vio motivada por las frecuencias más altas de los ACV leves (3,2 frente a 1,7%; $P = 0{,}01$) mientras que las tasas de ACV mayores e invalidantes no variaron. La importancia de estas tasas más altas de ACV no invalidantes no debe despreciarse; después de todo, el objetivo de cualquier estrategia revascularizadora es prevenir episodios neurológicos. Curiosamente, aunque la tasa global del déficit neurológico residual motivado por los ACV menores detectados en la escala de ACV del NIH resultó mayor a los 30 días de la intervención (1,2% en el grupo de las endoprótesis frente a 0,6% en el de la endoarterectomía), esta diferencia desapareció a los 6 meses (0,6 frente a 0,6%). En este estudio también se observó que los ACV menores no modifican la supervivencia de los pacientes a lo largo del estudio. Más allá de la prevención en torno a la intervención, las dos estrategias de revascularización confirieron una prevención duradera de los ACV: la incidencia de ACV ipsolaterales llegó a 2 en el grupo de las endoprótesis y a 2,4% en el de la endoarterectomía ($P = 0{,}85$).



FIGURA 36-7 La tortuosidad del cayado aórtico y de los vasos carotídeos puede generar un riesgo alto durante la colocación de las endoprótesis carotídeas, por el cual la manipulación excesiva del catéter incrementa la posibilidad de complicación alrededor de la intervención. **A.** Tortuosidad de la porción proximal de la arteria carótida primitiva. La *flecha* apunta a una estenosis en la bifurcación carotídea. **B.** Tortuosidad moderada de la arteria carótida interna con varias flexiones con un ángulo variable *(flechas)*. Se procedió a la colocación satisfactoria de endoprótesis en ambos vasos, pero la tortuosidad carotídea excesiva responde mejor al tratamiento quirúrgico.

La importancia del IM en torno a la intervención, definido como una elevación, doble o mayor, de la creatina cinasa o de la troponina asociada con síntomas o signos electrocardiográficos (ECG) de isquemia se ha evaluado en un análisis *a posteriori*. Los pacientes diagnosticados de IM perioperatorio experimentaron una mortalidad mayor durante el seguimiento que aquellos sin infarto (HR: 3,4; IC al 95%: 1,67-6,92, $P < 0{,}001$). De hecho, incluso los pacientes con biomarcadores positivos y sin síntomas o signos ECG de isquemia coronaria evolucionaron peor que aquellos con signos serológicos de lesión miocárdica (HR de la muerte: 3,57; IC al 95%: 1,46-8,68; $P = 0{,}005$). Los IM o la elevación aislada de los biomarcadores se confirmaron como elementos pronósticos independientes de la muerte.[105] Así pues, los pacientes con un IM o una elevación «silente» de la troponina en el período perioperatorio tenían una entre tres y cuatro veces más posibilidades de morir durante el seguimiento. Las limitaciones intrínsecas de los análisis *a posteriori* y el número reducido de pacientes con IM o elevación de la troponina (62 pacientes en una cohorte de 2.502) no permiten inferir conclusiones firmes acerca de la relevancia de estas observaciones para las diferencias observadas entre la colocación de endoprótesis carotídeas y la CEA a largo plazo. Los episodios observados probablemente señalan a un grupo de pacientes con ateroesclerosis generalizada avanzada cuyas esperanzas de vida dependen fundamentalmente de los episodios de isquemia fuera del lecho cerebrovascular.

Los resultados de CREST llevaron a la FDA a probar las endoprótesis carotídeas como tratamiento equivalente para los pacientes con una enfermedad arterial carotídea sintomática y asintomática, cualquiera que fuese el riesgo quirúrgico. Las guías del ACC/AHA/ASA otorgan a la colocación de endoprótesis carotídeas una recomendación de clase I (peso de la evidencia B, en comparación con el peso A de la CEA) como tratamiento adecuado de revascularización de los enfermos con una estenosis carotídea angiográfica del 50% o más (≥70% en las pruebas no invasivas). La colocación de endoprótesis carotídeas a pacientes asintomáticos selectos con una estenosis carotídea del 70% o más detectada por ecografía recibió una recomendación de clase IIb.[20]

¿Es necesario revascularizar la estenosis asintomática de la arteria carótida?

La CEA se recomienda para la enfermedad carotídea grave, pero asintomática a partir de los resultados de tres estudios realizados entre 1983 y 2003: el Veterans Affairs Cooperative Study (VACS), el Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) y el Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). El hilo común a estos estudios fue un descenso global próximo al 1% en el riesgo absoluto anual medio de ACV entre pacientes endoarterectomizados.

La influencia de los avances en el tratamiento médico sobre la evolución temporal del riesgo de ACV entre pacientes con estenosis carotídea asintomática resulta evidente por los datos de ACAS y ACST. En ACAS, publicado en 1995, la tasa anual de ACV ipsolateral en el grupo que recibió tratamiento médico representó el 2,2%. La tasa de ACV ipsolaterales descendió hasta el 1,1% cuando se publicaron, en 2004, los resultados obtenidos a los 5 años en ACST y se redujo, todavía más, hasta el 0,7% 5 años después, al publicarse en 2010 los resultados del seguimiento a los 10 años de ACST. Así pues, en los 15 años transcurridos desde la publicación de ACAS, la tasa de ACV ipsolaterales por estenosis carotídea disminuyó en un 60% con el tratamiento conservador. Las tasas anuales de cualquier ACV descendieron de manera parecida, desde el 3,5% al año hasta el 2,4 y el 1,4%, respectivamente.[106] El tratamiento médico intensivo moderno de los pacientes con una estenosis carotídea asintomática de más del 50% permite reducir la tasa anual de cualquier ACV isquémico ipsolateral hasta un 0,34%.[107]

Estos resultados quizá hayan modificado la actitud hacia la revascularización carotídea en los casos asintomáticos. En 1997, un consorcio de neurólogos canadienses se pronunció contra la CEA en los casos asintomáticos.[108] La European Stroke Initiative aconsejó el tratamiento conservador para los enfermos asintomáticos con una estenosis carotídea con repercusión hemodinámica.[109] La incertidumbre que suscita la revascularización de los pacientes asintomáticos se corrobora con los resultados de una encuesta efectuada por el *New England Journal of Medicine*. Al preguntar cómo debería tratarse a un paciente con una estenosis arterial carotídea asintomática del 70 al 80% y, por lo demás, en buen estado, la mitad de los profesionales sanitarios se pronunciaron a favor del tratamiento conservador.[110]

La CEA, si se aplica en centros con un elevado volumen asistencial y a pacientes con un riesgo quirúrgico aceptable, se asocia con tasas bajas de episodios perioperatorios. En las series contemporáneas, las tasas perioperatorias de ACV, muerte e IM alcanzan el 0,96, el 0,56 y el 0,22%, respectivamente.[111] Si se combinan con los resultados de ACST, estos datos revelan un riesgo anual medio de ACV del 1% tras la CEA. Pese a todo, el estudio Second Manifestation of Arterial Disease (SMART)

señaló que, entre los pacientes asintomáticos con una enfermedad ateroesclerótica vascular conocida, el riesgo anual de ACV en caso de una estenosis carotídea mayor del 50% es del 0,8%. De hecho, la HR para los ACV isquémicos resultó similar, tanto si la estenosis índice era del 50 al 69% (HR: 0,6; IC al 95%: 0,1-4,1) como si era del 70 al 99% (HR: 0,7; IC al 95%: 0,2-3).[112] Solo el 45% de los pacientes de este estudio recibió tratamiento hipolipemiante y el 63% antiagregantes. No debe extrañar, por tanto, que los pacientes de este estudio tuvieran más probabilidad de fallecer por causas vasculares que de presentar un ACV isquémico. Estas observaciones hacen dudar de la utilidad de la revascularización generalizada, sea quirúrgica o percutánea, para la prevención primaria de los ACV.

Desde luego, existen subgrupos de pacientes con una enfermedad carotídea sintomática que mejoran con la revascularización. En ACAS y en ACST no se identificó ninguna característica de los pacientes que augurara un mayor riesgo de episodios cerebrovasculares. Ni una edad mayor de 75 años ni la intensidad de la estenosis carotídea ni la obstrucción de la carótida contralateral comportaron un riesgo más alto de ACV. En la práctica clínica, los pacientes con manifestaciones de progresión rápida de la estenosis en las ecografías seriadas, a pesar de un tratamiento médico adecuado, quizá representen una cohorte de alto riesgo. Se ha comprobado que la progresión de la estenosis carotídea predice de manera significativa los ACV y los AIT.[113] De manera análoga, las características propias de la placa ayudan a reconocer las lesiones que pronostican un mayor riesgo de ACV. De cualquier manera, no hay ninguna prueba perfecta que reconozca si una lesión carotídea conlleva un mayor riesgo de embolización u obstrucción y, en consecuencia, necesita revascularización. La intensidad basal de la estenosis asintomática no se correlacionó con el riesgo ulterior de ACV en ACAS o ACST ni predijo el riesgo de ACV de una cohorte de 1.004 veteranos asintomáticos vigilados a lo largo de 10 años.[113] Ni siquiera la presencia de obstrucción colateral parece aumentar el riesgo de ACV entre los pacientes asintomáticos que reciben tratamiento conservador.[114] En el estudio prospectivo Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) se señaló que la gravedad de la estenosis se correlacionaba con el riesgo de ACV; así pues, los enfermos asintomáticos con una estenosis del 50 al 69%, establecida según los criterios ECST, acarrearon un riesgo anual de ACV ipsolateral del 0,8%, mientras que aquellos con una estenosis del 70 al 89% o del 90 al 99% presentaron un riesgo anual respectivo del 1,4 y del 2,4%.[115] Pese a que habitualmente el riesgo elevado se detecta en la práctica clínica a partir de la gravedad de la estenosis carotídea, quizá este no sea el elemento que mejor predice los episodios futuros de isquemia imputables a la lesión.

Se han propuesto diversos marcadores de la vulnerabilidad de la placa. Se han evaluado varias características ecográficas de la placa y se han graduado según su transparencia, según el área de la placa o según el área negra yuxtaluminal; todos estos elementos se correlacionan con una tasa mayor de episodios de isquemia.[116,117] La ecotransparencia de la placa carotídea se cuantifica con una medición computarizada de los valores grises de todos los píxeles de la placa para crear una puntuación mediana en la escala de grises (GSM). Esta puntuación sirve para establecer la vulnerabilidad de la placa y su tendencia a causar episodios isquémicos. Los pacientes con una puntuación GSM alta tienen una placa más ecógena, con un riesgo anual de ACV del 0,6%, y aquellos con una puntuación GSM menor de 15, un riesgo anual de ACV del 3,5%.[117] Este índice también se ha asociado con la vulnerabilidad de la placa. En el estudio de Tromsø, la ecogenicidad de la placa se midió por ecografía carotídea entre enfermos asintomáticos con una estenosis arterial carotídea variable. El riesgo relativo ajustado de los episodios cerebrovasculares entre los pacientes con placas ecolúcidas llegó a 4,6 (IC al 95%: 1,1-18,9) y se detectó una relación lineal estadísticamente significativa entre el grado de transparencia de la placa y el riesgo de los ACV.[118]

Spence investigó si la detección de las SME con el Doppler transcraneal entre pacientes con una estenosis carotídea mayor del 60% permitiría reconocer al grupo con un mayor riesgo de ACV ulterior. De los 319 pacientes seguidos a lo largo de 2 años, aquellos con manifestaciones de microembolia en la exploración índice tenían más probabilidad de sufrir un ACV en el primer año de seguimiento (15,6%; IC al 95%: 4,1-79 frente a 1%; IC al 95%: 1,01-1,36; $P < 0,0001$).[119] El valor predictivo del Doppler transcraneal fue corroborado por los investigadores del proyecto internacional Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES).[120] En este estudio se reclutó a 467 pacientes con una estenosis carotídea asintomática del 70% o más. Se reconocieron señales embólicas basales en el 16,5% de los casos y su presencia impartió una HR para los ACV y AIT ipsolaterales de 2,54 (IC al 95%: 1,2-5,36; $P = 0,015$), en comparación con aquellos sin SME detectables. La HR para los ACV ipsolaterales únicamente llegó a 5,57 (IC al 95%: 1,61-19,32; $P = 0,007$). El riesgo anual de ACV ipsolaterales entre aquellos con SME representó el 3,62%, y entre aquellos sin SME, el 0,7%. Este estudio revela no solo que el Doppler transcraneal es un instrumento valioso para estratificar el riesgo, sino que subraya también el reducido riesgo de ACV entre la mayoría de los pacientes con una estenosis carotídea asintomática en los que se plantea la revascularización. La combinación de la transparencia ecográfica de la placa y la detección de microémbolos con el Doppler transcraneal se evaluó para predecir los episodios de isquemia de un subgrupo de 435 sujetos de ACES.[121] En total, estos 435 sujetos fueron sometidos a una ecografía basal para examinar la forma de la placa y a un Doppler transcraneal. Se detectó una placa ecolúcida en el 37,7% de las lesiones carotídeas y el 6,3% de los sujetos presentaban tanto una placa ecolúcida como microémbolos detectables. La transparencia de la placa, por sí sola, comportó un mayor riesgo de ACV ipsolateral (HR: 6,43; IC al 95%: 1,36-30,44; $P = 0,019$), pero la combinación de la transparencia de la placa con señales microembólicas detectables elevó aún más el número de pacientes con riesgo de ACV ipsolateral y la HR llegó a 10,61 (IC al 95%: 2,98-37,82; $P = 0,0003$). Esta asociación conservó la significación tras ajustar los factores de riesgo cardiovascular, la gravedad de la estenosis carotídea y el tratamiento antiagregante y estatínico. La exploración tridimensional de la placa carotídea entre los pacientes con una estenosis del 60% o más mostró que la presencia de ulceración en la placa también confiere un mayor riesgo de episodios de isquemia y permite reconocer a los pacientes que podrían beneficiarse de la revascularización.[122]

El Doppler transcraneal es una técnica laboriosa y lenta, con una aplicación limitada como utensilio clínico de gran difusión. Pese a que muchas series respaldan su valor predictivo, en algunos estudios no se ha comprobado que el Doppler transcraneal prediga la supervivencia sin episodios de los pacientes con enfermedad carotídea asintomática.[123]

La mejora de las técnicas de visualización de la placa por resonancia magnética ha fomentado la evaluación con esta técnica para reconocer el subgrupo de pacientes de alto riesgo. En un estudio prospectivo, la exploración seriada por RM de pacientes asintomáticos con una estenosis carotídea del 50 al 80% (según la ecografía) indicó que aquellos con un casquete fibroso más delgado y roto, una hemorragia dentro de la placa o un gran centro lipídico corrían un riesgo más elevado de ACV ipsolateral que los enfermos sin estas características.[124] La presencia de hemorragia dentro de la placa, detectada en la RM, se ha asociado a un riesgo triple de episodios de isquemia ipsolateral (RR: 3,6; IC al 95%: 2,5-4,7; $P < 0,001$).[125]

Enfermedad arterial carotídea y cirugía con injerto de derivación arterial coronaria

El tratamiento de la enfermedad arterial carotídea y coronaria simultánea suscita controversia. El abordaje clínico de los pacientes con una enfermedad arterial coronaria, que precisan revascularización quirúrgica, y que sufren además una estenosis arterial carotídea se basa en el principio de tratar, en primer lugar, el lecho arterial sintomático. En la práctica moderna, la revascularización coronaria y carotídea sincrónica se reserva a los pacientes que muestran síntomas de isquemia, tanto cerebral como coronaria, o a aquellos con una enfermedad carotídea grave y alto riesgo de complicaciones neurológicas por la cirugía de revascularización coronaria. A pesar de que en los estudios monocéntricos observacionales se documentan resultados aceptables con la revascularización combinada, la experiencia comunitaria no es tan alentadora. No existe ningún estudio aleatorizado grande que oriente la actuación clínica en estos casos complejos.

Cada año en EE. UU. se acometen 5.000 revascularizaciones carotídeas y coronarias combinadas en un mismo ingreso hospitalario.[126] La cirugía con injerto de derivación arterial coronaria sumada a la CEA simultánea se ha propuesto para reducir la incidencia perioperatoria de ACV a dos grupos de pacientes: aquellos con una enfermedad arterial coronaria sintomática que precisa cirugía de revascularización y que,

además, presentan síntomas cerebrovasculares como consecuencia de una estenosis arterial carotídea y los pacientes con lesiones carotídeas asintomáticas pero de alto grado.

La causa de los episodios neurológicos en el momento de la cirugía de revascularización coronaria es multifactorial y no parece probable que la revascularización carotídea indiscriminada reduzca el riesgo de ACV o AIT perioperatorios. Hasta un 60% de los ACV que suceden durante la cirugía de revascularización coronaria tienen un origen embólico y se relacionan con la embolización de la placa por el pinzamiento aórtico. La hipoperfusión cerebral durante la circulación extracorpórea o la recolocación del corazón durante la cirugía sin bomba da cuenta del 8% de los ACV perioperatorios; el 3% son lacunares; el 1%, trombóticos; el 1%, hemorrágicos, y un 10% adicional, por una causa presuntamente múltiple.[127] La enfermedad del cayado aórtico probablemente constituye la fuente más habitual de episodios embólicos e incluso una ateroma leve en el cayado cuadruplica el riesgo de ACV perioperatorio.[128]

La hipoperfusión cerebral durante la circulación extracorpórea, motivada por una estenosis carotídea grave, aunque sintomática, se ha propuesto como posible mecanismo de la isquemia cerebral intraoperatoria. Se ignora si la enfermedad arterial carotídea es la causa real o simplemente un marcador de otros estados asociados a un alto riesgo de ACV perioperatorio, como el ateroma del cayado aórtico. La prevalencia de enfermedad arterial carotídea con repercusión hemodinámica (>50%) entre pacientes con una enfermedad coronaria grave, tributaria de revascularización quirúrgica, oscila entre el 12 y el 17% y se reduce hasta el 6-8,5% en los casos con una estenosis carotídea superior al 80%.[129-132] Se ha detectado obstrucción unilateral de la carótida en el 0,6% de los enfermos sometidos a cirugía arterial coronaria y se ha identificado una obstrucción bilateral en el 0,04%.[133]

El riesgo de ACV perioperatorio de los pacientes sin una enfermedad carotídea importante es muy inferior al 2%, pero aumenta hasta el 3% con una estenosis unilateral del 50 al 99%, y al 5% con una estenosis bilateral. No obstante, esta relación puede subrayar el mayor riesgo de ACV, motivado por una ateroesclerosis difusa, reflejada en la enfermedad arterial carotídea, más que validar una relación causal entre los ACV perioperatorios y la ateroesclerosis carotídea; hay pocos estudios para averiguar si los ACV son ipsolaterales a la arteria carótida dañada.

La revisión sistemática de la literatura médica revela que el 1,7% de los enfermos sometidos a cirugía de revascularización coronaria sufren un ACV, por más que este episodio se manifieste tras el primer día de la operación en el 66% de las ocasiones. Esta observación hace pensar que la mala perfusión secundaria a hipotensión intraoperatoria no es la causa principal.[134] Curiosamente, hasta el 85% de los ACV asociados a la cirugía de revascularización coronaria se dan en pacientes sin enfermedad carotídea importante.[135]

Los enfermos con una obstrucción carotídea unilateral corren un riesgo de ACV perioperatorio que oscila entre el 7 y el 11%. Con todo, la mitad de los pacientes con un ACV postoperatorio no sufría enfermedad carotídea y del 60 al 80% de los infartos documentados con las técnicas de neuroimagen no se imputaron a lesiones en la arteria carótida.[134,136] Así pues, la endoarterectomía profiláctica solo reduciría el riesgo de ACV en el momento de la cirugía de revascularización coronaria entre un 40 y un 50% en los casos asintomáticos.

En otro análisis retrospectivo se obtuvieron tasas mucho más altas de ACV en torno a la cirugía de revascularización coronaria. Los pacientes con una estenosis arterial carotídea del 50 al 99% o con una obstrucción, tanto sintomáticos como asintomáticos, mostraron un riesgo de ACV del 7,4% (IC al 95%: 4,8-9,9), que se elevó hasta el 9,1% (IC al 95%: 4,8-16) en caso de estenosis del 80 al 99% o de obstrucción. Los enfermos asintomáticos sin obstrucción contralateral presentaron un riesgo menor de ACV: el 3,8% (IC al 95%: 2-4,8) para una estenosis del 50 al 99% y el 2% (IC al 95%: 1-5,7) para una estenosis del 70 al 99%. La prevalencia de ACV ipsolateral perioperatorio entre pacientes con una estenosis asintomática unilateral del 50 al 99% alcanzó el 2% (IC al 95%: 1-3,8) y este riesgo no aumentó al empeorar la gravedad de la lesión hasta el 70-99 o el 80-99%. Los pacientes con una estenosis bilateral asintomática del 50 al 99% o con una estenosis del 50 al 99% u obstrucción contralateral mostraron un riesgo de ACV perioperatorio del 6,5%. Este riesgo de ACV entre los pacientes con una estenosis bilateral del 80 al 99%, sometidos a cirugía de revascularización coronaria combinada con CEA, llegó al 5,7% en el hemisferio ipsolateral a la estenosis contralateral no operada. Así pues, no hay pruebas concluyentes a favor de la CEA/cirugía de revascularización coronaria profilácticas de los pacientes con una estenosis asintomática unilateral. Este enfoque podría plantearse en casos de enfermedad asintomática bilateral grave, pero solo beneficiaría al 1-2% de todos los enfermos sometidos a cirugía cardíaca.[137] En otra serie retrospectiva se apunta que el riesgo de ACV perioperatorio de enfermos asintomáticos con una estenosis carotídea del 75% o más no se diferencia con respecto al de aquellos con una enfermedad menos grave (3,4 frente a 3,6%; $P = 1$).[138]

Las estrategias combinadas de cirugía de revascularización coronaria y endoarterectomía o escalonadas reducen, en cierta medida, el riesgo de ACV perioperatorio. Las revisiones sistemáticas se han visto obstaculizadas por el porcentaje variable de pacientes sintomáticos y asintomáticos y las diversas permutaciones en el escalonamiento de la revascularización coronaria y cerebral. En general, el riesgo a los 30 días de ACV tras la combinación de CEA y cirugía de revascularización coronaria ha llegado hasta el 4,6%, mientras que la endoarterectomía escalonada, seguida de revascularización coronaria, acarrea un 2,7% de riesgo. La cirugía de revascularización coronaria, seguida de CEA, comporta un riesgo de ACV del 6,3% y la colocación de endoprótesis carotídeas seguida de la revascularización coronaria se asocia a un riesgo del 4,2%.[135] Sin embargo, las tasas combinadas de ACV, muerte e IM resultan prohibitivas con cualquiera de estas estrategias: la sincronización de la revascularización coronaria con la CEA se sigue de un riesgo de muerte o ACV a los 30 días del 8,2%, en comparación con el 6,1% cuando la CEA se sigue de la revascularización coronaria y del 7,3% cuando el orden de estas intervenciones se invierte. Curiosamente, el riesgo de ACV entre los pacientes operados mediante revascularización coronaria después de la colocación de una endoprótesis carotídea resultó bastante alto (9,1%), aunque quizá ello se deba a que estos datos se obtuvieron antes de que mejoraran las técnicas de colocación de endoprótesis y se adoptaran de forma general los dispositivos de protección embólica distal. De hecho, en una revisión posterior del National Inpatient Sample sobre 27.084 pacientes sometidos en un mismo ingreso a revascularización carotídea y coronaria se comprobó que la combinación de CEA y el injerto de derivación arterial coronaria acarreaba una tasa intrahospitalaria de mortalidad y ACV del 8,6%; el riesgo para los pacientes, a los que se colocó una endoprótesis carotídea para después proceder a la cirugía coronaria, fue algo más bajo, del 6,9%.[126] El proceso de toma de decisiones que subyace a la elección del tipo de revascularización carotídea y el momento de su aplicación no se examinó en este análisis retrospectivo. Tan solo el 4% de los pacientes de esta muestra sufría una enfermedad arterial carotídea sintomática y el 14,2% de ellos experimentaron un ACV o la muerte tras el tratamiento sincrónico de revascularización coronaria y CEA, un pago elevado para pacientes sin síntomas cerebrovasculares basales.

La evidencia revela que la secuencia de la revascularización carotídea y coronaria quizá no revista importancia. Según un estudio retrospectivo de la CEA y la cirugía de revascularización coronaria aplicadas en un mismo ingreso en el período de 1998 a 2007, la estrategia basada en la revascularización simultánea o en días diferentes se asoció a tasas similares de mortalidad (4,2 y 4,5%, respectivamente) y de complicaciones neurológicas (3,5 y 3,9%, respectivamente).[139] Los pacientes que experimentaron una revascularización por etapas presentaron más complicaciones postoperatorias, aunque se trataba de un grupo con una morbilidad basal más alta.

El advenimiento de las endoprótesis carotídeas ha hecho que muchos investiguen su seguridad antes de la derivación arterial coronaria. Se ha comprobado que la estrategia basada en la colocación de endoprótesis carotídeas a pacientes asintomáticos con una estenosis del 80% o más, seguida de un injerto de derivación arterial coronaria 14 a 30 días más tarde, resulta segura y conlleva una tasa combinada de ACV y muerte del 4,8% a los 30 días de la cirugía cardíaca.[140] Los ACV se dieron en el 3,1% de los casos, la mitad de ellos después de colocar la endoprótesis carotídea y antes de la operación cardíaca. Tan solo el 40% de los enfermos de esta serie recibieron protección embólica durante la colocación de endoprótesis. En otra serie de pacientes a quienes se colocaron endoprótesis carotídeas antes de la revascularización coronaria se obtuvieron tasas perioperatorias de ACV, IM y muerte de apenas el 2,4%.[141]

La colocación de endoprótesis carotídeas antes del injerto de derivación arterial coronaria es una estrategia relativamente poco común en nuestros días y representa alrededor del 3% de todas las técnicas de

revascularización combinada.[126] En los estudios retrospectivos sobre revascularización carotídea y coronaria simultáneas efectuados en EE. UU. entre 2000 y 2005, se observó que el grupo con una comorbilidad más alta recibía más endoprótesis carotídeas y se demostró que estas conllevaban un riesgo menor de ACV perioperatorio que la endoarterectomía (2,4 frente a 3,9%; $P < 0{,}001$).[126]

La experiencia acumulada revela que el riesgo de ACV perioperatorio (4,2%) y de IM, ACV y muerte combinados (9,4%), con colocación de endoprótesis carotídeas antes del injerto de derivación arterial coronaria, es similar al de la CEA seguida del injerto de derivación arterial coronaria.[142] Estos resultados reflejan la evolución de pacientes, fundamentalmente asintomáticos y con estenosis carotídea unilateral, a quienes se les había colocado endoprótesis carotídeas; es posible que estos pacientes presentaran, no obstante, una mayor comorbilidad, que influyera en la decisión de colocar la endoprótesis carotídea en lugar de proceder a la endoarterectomía.

En varias series de menor alcance, estas estrategias combinadas de revascularización se asocian con un riesgo más bajo. Entre pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria, la endoprótesis carotídea se colocó, por término medio, 28 días antes de la operación si el enfermo había sufrido un ACV o un AIT reciente secundario a una estenosis carotídea del 70% o más. El riesgo de ACV mayor en los 30 días siguientes a la revascularización coronaria fue del 1,5%, pero el 7% de los enfermos sufrieron ACV menores, exclusivamente antes de la revascularización coronaria.[143]

La mayoría de los datos sobre los ACV perioperatorios preceden a la aceptación universal del tratamiento conservador intensivo. Los estudios retrospectivos muestran que el tratamiento conservador ofrece mejores resultados que las estrategias combinadas de revascularización, ya que el riesgo de ACV perioperatorio entre los enfermos sometidos a CEA y revascularización coronaria es del 15,1 frente al 0% ($P = 0{,}004$) de los enfermos que reciben un tratamiento conservador óptimo durante el período perioperatorio.[144]

Al no existir ningún estudio aleatorizado, es imposible saber si la revascularización combinada reduce sistemáticamente el riesgo de ACV perioperatorios. Una alternativa razonable para los pacientes con enfermedad carotídea bilateral grave, cuya cirugía coronaria pueda postergarse, consiste en colocar endoprótesis carotídeas y completar 4 semanas de tratamiento con clopidogrel.

La decisión de combinar las estrategias de revascularización se planteará ante un paciente sintomático, tanto si la enfermedad es unilateral como bilateral. La revascularización carotídea de los pacientes con síntomas neurológicos se planteará antes o simultáneamente a la revascularización coronaria, pero la primera medida parece comportar menos complicaciones. La colocación de endoprótesis carotídeas a estos enfermos puede acarrear más riesgo de ACV perioperatorios, si bien los datos existentes quizá reflejen el mayor índice de comorbilidad de los enfermos que reciben endoprótesis. Hay que plantear el tratamiento médico de la enfermedad carotídea durante el período perioperatorio de los pacientes con enfermedad asintomática, sobre todo de aquellos con un síndrome coronario agudo si no se puede aplazar la cirugía cardíaca. La revascularización carotídea de los pacientes asintomáticos se reservará para los casos con una enfermedad bilateral de alto grado. Las endoprótesis carotídeas constituyen una alternativa interesante de la endoarterectomía en este grupo de pacientes.

La seguridad de la cirugía de revascularización coronaria ejecutada simultáneamente a la CEA entre pacientes con una estenosis carotídea asintomática de alto grado se examinará en el estudio aleatorizado Coronary Artery Bypass Graft Surgery in Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis (CABACS), que empezó con el reclutamiento de 1.160 pacientes en 2010.[145]

BIBLIOGRAFÍA

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-e220.
2. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119:e21-e181.
3. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25-e146.
4. White H, Boden-Albala B, Wang C, et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation* 2005;111:1327-1331.
5. Lisabeth LD, Ireland JK, Risser JM, et al. Stroke risk after transient ischemic attack in a population-based setting. *Stroke* 2004;35:1842-1846.
6. Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, Zamanillo MC. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1995;26:14-20.
7. Wityk RJ, Lehman D, Klag M, et al. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis. *Stroke* 1996;27:1974-1980.
8. Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, et al. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham study. *Neurology* 1994;44:1046-1050.
9. de Weerd M, Greving JP, de Jong AW, Buskens E, Bots ML. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis. *Stroke* 2009;40:1105-1113.
10. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2000;151:478-487.
11. Sacco RL, Roberts JK, Boden-Albala B, et al. Race-ethnicity and determinants of carotid atherosclerosis in a multiethnic population. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1997;28:929-935.
12. Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med* 1997;337:516-522.
13. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004;363:1925-1933.
14. Cheng EM, Asch SM, Brook RH, et al. Suboptimal control of atherosclerotic disease risk factors after cardiac and cerebrovascular procedures. *Stroke* 2007;38:929-934.
15. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Br Med J* 1989;298:789-794.
16. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995;274:155-160.
17. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham study. *JAMA* 1988;259:1025-1029.
18. Mast H, Thompson JL, Lin IF, et al. Cigarette smoking as a determinant of high-grade carotid artery stenosis in Hispanic, black, and white patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 1998;29:908-912.
19. Tell GS, Rutan GH, Kronmal RA, Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group: et al. Correlates of blood pressure in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study. *Hypertension* 1994;23:59-67.
20. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Stroke* 2011;42:e420-e463.
21. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
22. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-2544.
23. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265:3255-3264.
24. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al., for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-764.
25. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-1898.
26. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD001841.
27. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997.
28. Turnbull F. Effects of different blood-pressure–lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-1535.
29. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, for the HOT Study Group. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
30. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2741-2748.
31. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359:1225-1237.
32. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-1226.
33. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure–lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
34. Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989;320:904-910.
35. Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke* 1999;30:2535-2540.
36. Zhang X, Patel A, Horibe H, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003;32:563-572.
37. Horenstein RB, Smith DE, Mosca L. Cholesterol predicts stroke mortality in the Women's Pooling Project. *Stroke* 2002;33:1863-1868.
38. Kurth T, Everett BM, Buring JE, et al. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology* 2007;68:556-562.

39. Sharrett AR, Patsch W, Sorlie PD, et al. Associations of lipoprotein cholesterols, apolipoproteins A-I and B, and triglycerides with carotid atherosclerosis and coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1098-1104.
40. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-671.
41. Wasserman BA, Sharrett AR, Lai S, et al. Risk factor associations with the presence of a lipid core in carotid plaque of asymptomatic individuals using high-resolution MRI: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Stroke* 2008;39:329-335.
42. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-2909.
43. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007;297:1344-1353.
44. Tahara N, Kai H, Ishibashi M, et al. Simvastatin attenuates plaque inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1825-1831.
45. Kadoglou NP, Gerasimidis T, Moumtzouoglou A, et al. Intensive lipid-lowering therapy ameliorates novel calcification markers and GSM score in patients with carotid stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:661-668.
46. Spence JD, Coates V, Li H, et al. Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. *Arch Neurol* 2010;67:180-186.
47. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
48. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:453-463.
49. Halliday A, Harrison M, Hayter E, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074-1084.
50. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2008;39:3297-3302.
51. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2007;38:3198-3204.
52. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-1861.
53. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000;102:21-27.
54. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
55. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-2267.
56. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
57. Cote R, Battista RN, Abrahamowicz M, et al. Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing: the Asymptomatic Cervical Bruit Study Group. *Ann Intern Med* 1995;123:649-655.
58. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002;324:71-86.
59. Algra A, van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:255.
60. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
61. Markus HS, Droste DW, Kaps M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005;111:2233-2240.
62. Wong KS, Chen C, Fu J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010;9:489-497.
63. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337.
64. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007;6:961-969.
65. Hankey GJ, Johnston SC, Easton JD, et al. Effect of clopidogrel plus ASA vs. ASA early after TIA and ischaemic stroke: a substudy of the CHARISMA trial. *Int J Stroke* 2011;6:3-9.
66. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
67. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-1673.
68. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-1251.
69. Geeganage CM, Diener HC, Algra A, et al. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43(4):1058-1066.
70. Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, et al. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2011;377:2013-2022.
71. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:115-124.
72. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:857-865.
73. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-1451.
74. McPhee JT, Schanzer A, Messina LM, Eslami MH. Carotid artery stenting has increased rates of postprocedure stroke, death, and resource utilization than does carotid endarterectomy in the United States, 2005. *J Vasc Surg* 2008;48:1442-1450, 1450 e1.
75. Lovett JK, Dennis MS, Sandercock PAG, et al. Very early risk of stroke after a first transient ischemic attack. *Stroke* 2003;34:e138-e140.
76. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *Br Med J* 2004;328:326.
77. Fairhead JF, Mehta Z, Rothwell PM. Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology* 2005;65:371-375.
78. Marnane M, Ni Chroinin D, Callaly E, et al. Stroke recurrence within the time window recommended for carotid endarterectomy. *Neurology* 2011;77:738-743.
79. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al., for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *New Engl J Med* 1998;339:1415-1425.
80. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991;337:1235-1243.
81. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-1387.
82. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al., for the Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA* 1991;266:3289-3294.
83. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-116.
83a. Hackam DG, Spence JD. Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke: a quantitative modeling study. *Stroke* 2007;38:1881.
84. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. The CASANOVA Study Group. *Stroke* 1991;22:1229-1235.
85. Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. *Mayo Clinic Proc* 1992;67:513-518.
86. Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS, et al., for The Veterans Affairs Cooperative Study Group<. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med* 1993;328:221-227.
87. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
88. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-1502.
89. Rothwell PM. ACST: Which subgroups will benefit most from carotid endarterectomy? *Lancet* 2004;364:1122-1123, author reply 1125-1126.
90. Tu JV, Hannan EL, Anderson GM, et al. The fall and rise of carotid endarterectomy in the United States and Canada. *N Engl J Med* 1998;339:1441-1447.
91. Rothwell PM, Goldstein LB. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2004;35:2425-2427.
92. Moore WS, Young B, Baker WH, for the ACAS Investigators. et al. Surgical results: a justification of the surgeon selection process for the ACAS trial. *J Vasc Surg* 1996;23:323-328.
93. Kresowik TF, Bratzler DW, Kresowik RA, et al. Multistate improvement in process and outcomes of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2004;39:372-380.
94. Gray WA, Yadav JS, Verta P, et al. The CAPTURE registry: results of carotid stenting with embolic protection in the post approval setting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:341-348.
95. Gray WA, Chaturvedi S, Verta P. Thirty-day outcomes for carotid artery stenting in 6320 patients from 2 prospective, multicenter, high-surgical-risk registries. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:159-166.
96. Massop D, Dave R, Metzger C, et al. Stenting and angioplasty with protection in patients at high-risk for endarterectomy: SAPPHIRE Worldwide Registry first 2,001 patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:129-136.
97. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;358:1572-1579.
98. Patel MR, Greiner MA, DiMartino LD, et al. Geographic variation in carotid revascularization among Medicare beneficiaries, 2003-2006. *Arch Intern Med* 2010;170:1218-1225.
99. Mas JL, Trinquart L, Leys D, et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008;7:885-892.
100. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:893-902.
101. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:985-997.
102. Gray WA, Rosenfield KA, Jaff MR, et al. Influence of site and operator characteristics on carotid artery stent outcomes: analysis of the CAPTURE 2 (Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events) clinical study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:235-246.
103. Roffi M, Sievert H, Gray WA, et al. Carotid artery stenting versus surgery: adequate comparisons? *Lancet Neurol* 2010;9:339-341, author reply 341-342.
104. Ringleb PA, Hacke W. [Stent and surgery for symptomatic carotid stenosis. SPACE study results]. *Der Nervenarzt* 2007;78:1130-1137.
105. Blackshear JL, Cutlip DE, Roubin GS, et al. Myocardial infarction after carotid stenting and endarterectomy: results from the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *Circulation* 2011;123:2571-2578.
106. Naylor AR. Time to rethink management strategies in asymptomatic carotid artery disease. *Nat Rev Cardiol* 2011;9(2):116-124.
107. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke* 2010;41:e11-e17.
108. Perry JR, Szalai JP, Norris JW. Consensus against both endarterectomy and routine screening for asymptomatic carotid artery stenosis. Canadian Stroke Consortium. *Arch Neurol* 1997;54:25-28.
109. Olsen TS, Langhorne P, Diener HC, et al. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management—update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:311-337.
110. Klein A, Solomon CG, Hamel MB. Clinical decisions: management of carotid stenosis—polling results. *New Engl J Med* 2008;358:e23.

111. Woo K, Garg J, Hye RJ, Dilley RB. Contemporary results of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2010;41:975-979.
112. Goessens BM, Visseren FL, Kappelle LJ, Algra A, van der Graaf Y. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: the SMART study. *Stroke* 2007;38:1470-1475.
113. Bertges DJ, Muluk V, Whittle J, et al. Relevance of carotid stenosis progression as a predictor of ischemic neurological outcomes. *Arch Intern Med* 2003;163:2285-2289.
114. Baker WH, Howard VJ, Howard G, Toole JF. Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the asymptomatic carotid atherosclerosis study (ACAS). ACAS Investigators. *Stroke* 2000;31:2330-2334.
115. Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M, et al. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:275-284.
116. Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaides A, et al. Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography. *Br J Surg* 1993; 80:1274-1277.
117. Nicolaides AN, Kakkos SK, Kyriacou E, et al. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg* 2010;52:1486-1496, e1-e5.
118. Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the Tromsø study. *Circulation* 2001;103:2171-2175.
119. Spence JD, Tamayo A, Lownie SP, Ng WP, Ferguson GG. Absence of microemboli on transcranial Doppler identifies low-risk patients with asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2005;36:2373-2378.
120. Markus HS, King A, Shipley M, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2010;9:663-671.
121. Topakian R, King A, Kwon SU, et al. Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2011;77:751-758.
122. Madani A, Beletsky V, Tamayo A, Munoz C, Spence JD. High-risk asymptomatic carotid stenosis: ulceration on 3D ultrasound vs TCD microemboli. *Neurology* 2011;77:744-750.
123. Abbott AL, Chambers BR, Stork JL, et al. Embolic signals and prediction of ipsilateral stroke or transient ischemic attack in asymptomatic carotid stenosis: a multicenter prospective cohort study. *Stroke* 2005;36:1128-1133.
124. Takaya N, Yuan C, Chu B, et al. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI—initial results. *Stroke* 2006;37:818-823.
125. Singh N, Moody AR, Gladstone DJ, et al. Moderate carotid artery stenosis: MR imaging-depicted intraplaque hemorrhage predicts risk of cerebrovascular ischemic events in asymptomatic men. *Radiology* 2009;252:502-508.
126. Timaran CH, Rosero EB, Smith ST, et al. Trends and outcomes of concurrent carotid revascularization and coronary bypass. *J Vasc Surg* 2008;48:355-360, discussion 360-361.
127. Likosky DS, Marrin CA, Caplan LR, et al. Determination of etiologic mechanisms of strokes secondary to coronary artery bypass graft surgery. *Stroke* 2003;34:2830-2834.
128. Djaiani G, Fedorko L, Borger M, et al. Mild to moderate atheromatous disease of the thoracic aorta and new ischemic brain lesions after conventional coronary artery bypass graft surgery. *Stroke* 2004;35:e356-e358.
129. Schwartz LB, Bridgman AH, Kieffer RW, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis and stroke in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Vasc Surg* 1995;21:146-153.
130. Ricotta JJ, Faggioli GL, Castilone A, Hassett JM, for the Buffalo Cardiac-Cerebral Study Group. Risk factors for stroke after cardiac surgery. *J Vasc Surg* 1995;21:359-363, discussion 364.
131. Berens ES, Kouchoukos NT, Murphy SF, Wareing TH. Preoperative carotid artery screening in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Vasc Surg* 1992;15:313-321, discussion 322-323.
132. Salasidis GC, Latter DA, Steinmetz OK, Blair JF, Graham AM. Carotid artery duplex scanning in preoperative assessment for coronary artery revascularization: the association between peripheral vascular disease, carotid artery stenosis, and stroke. *J Vasc Surg* 1995;21:154-160, discussion 161-162.
133. Brener BJ, Brief DK, Alpert J, et al. A four-year experience with preoperative noninvasive carotid evaluation of two thousand twenty-six patients undergoing cardiac surgery. *J Vasc Surg* 1984;1:326-338.
134. Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM, Bell PR. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. *Eur J Vasc Surg* 2002;23:283-294.
135. Naylor AR. Does the risk of post-CABG stroke merit staged or synchronous reconstruction in patients with symptomatic or asymptomatic carotid disease? *J Cardiovasc Surg* 2009;50:71-81.
136. Barbut D, Grassineau D, Lis E, et al. Posterior distribution of infarcts in strokes related to cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1656-1659.
137. Naylor AR, Bown MJ. Stroke after cardiac surgery and its association with asymptomatic carotid disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Surg* 2011;41:607-624.
138. Mahmoudi M, Hill PC, Xue Z, et al. Patients with severe asymptomatic carotid artery stenosis do not have a higher risk of stroke and mortality after coronary artery bypass surgery. *Stroke* 2011;42:2801-2805.
139. Gopaldas RR, Chu D, Dao TK, et al. Staged versus synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting: analysis of 10-year nationwide outcomes. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1323-1329, discussion 1329.
140. Van der Heyden J, Suttorp MJ, Bal ET, et al. Staged carotid angioplasty and stenting followed by cardiac surgery in patients with severe asymptomatic carotid artery stenosis: early and long-term results. *Circulation* 2007;116:2036-2042.
141. Ribichini F, Tomai F, Reimers B, et al. Clinical outcome after endovascular, surgical or hybrid revascularisation in patients with combined carotid and coronary artery disease: the Finalised Research In ENDovascular Strategies Study Group (FRIENDS). *EuroIntervention* 2010;6:328-335.
142. Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM. A systematic review and meta-analysis of 30-day outcomes following staged carotid artery stenting and coronary bypass. *Eur J Vasc Surg* 2009;37:379-387.
143. Van der Heyden J, Van Neerven D, Sonker U, et al. Carotid artery stenting and cardiac surgery in symptomatic patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:1190-1196.
144. Li Y, Walicki D, Mathiesen C, et al. Strokes after cardiac surgery and relationship to carotid stenosis. *Arch Neurol* 2009;66:1091-1096.
145. Knipp SC, Scherag A, Beyersdorf F, et al. Randomized comparison of synchronous CABG and carotid endarterectomy vs. isolated CABG in patients with asymptomatic carotid stenosis: the CABACS trial. *Int J Stroke*2011 Nov 22, [Epub ahead of print].

CAPÍTULO 37 Estenosis de la arteria renal

Ido Weinberg y Michael R. Jaff

Perspectiva general

La estenosis ateroesclerótica de la arteria renal (EAAR) es frecuente, pero la estenosis de la arteria renal (EAR) puede obedecer a causas distintas a la ateroesclerosis, como la displasia fibromuscular (DFM), la mediólisis arterial segmentaria (MAS), la disección o la arteritis. Cualquier consideración sobre el tratamiento de la EAR debe partir de la causa subyacente; sin embargo, la ateroesclerosis es la etiología más frecuente, con diferencia. La EAAR afectó al 6,8% de los pacientes del Cardiovascular Health Study, un estudio poblacional en la tercera edad.[1] Su prevalencia es aún mayor en las poblaciones de riesgo, como los pacientes con hipertensión arterial (HTA) mal controlada y ateroesclerosis generalizada.[2,3] La enfermedad renovascular ateroesclerótica se da del 18 al 20% de los pacientes con enfermedad arterial coronaria y en el 59% de aquellos con enfermedad arterial periférica.[4,5] La DFM, sin duda infranotificada, está presente en un 10% de los enfermos con HTA renovascular.[6]

Manifestaciones clínicas

La EAAR es una de las causas de la HTA, empeora la función renal y causa síndromes cardíacos (insuficiencia cardíaca congestiva recurrente no filiada, angina refractaria y edema pulmonar repentino). La hipertensión asociada a la EAR se sospecha ante una persona joven, lo que hace pensar en una causa no ateroesclerótica, o en una persona mayor de 55 años en el momento de la HTA. La HTA refractaria –definida como la incapacidad de alcanzar la presión arterial recomendada de 140/90 mmHg o menos, a pesar del uso de tres antihipertensivos en las dosis máximas tolerables y en combinación adecuada– es otro indicio clínico importante de una estenosis subyacente de la arteria renal.[7] Los demás indicios clínicos de relevancia, que obligan a buscar una EAAR, se enumeran en el cuadro 37-1.

El mecanismo fisiopatológico de la HTA renovascular en una estenosis ateroesclerótica unilateral de la arteria renal está perfectamente descrito. El riñón ipsolateral a la estenosis responde segregando renina, que fomenta una retención de sodio y vasoconstricción a través de la vía renina-angiotensina-aldosterona. Se produce un aumento de la presión arterial y el riñón contralateral reacciona causando una natriuresis por presión. La excreción de sodio se sigue de una contracción del volumen extracelular que, a su vez, hace que el riñón afectado segregue más renina, ya que su presión de perfusión disminuye todavía más. Al final, el riñón no estenótico no logra compensar la progresión ulterior de la HTA.[8]

La enfermedad renal crónica (ERC) de los pacientes con EAAR puede deberse a una HTA de larga evolución, a isquemia renal, a embolización ateromatosa recidivante desde la aorta y a una nefropatía por contraste como consecuencia de los múltiples estudios de imagen.[9] No existe ninguna relación lineal conocida entre el grado de EAAR y HTA o disfunción renal.[10] Con todo, la EAAR se da más veces entre los pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) que en la población general.[11] La EAAR progresa en el tiempo, ocasionando una estenosis más intensa y atrofia renal ipsolateral.[12] A medida que empeora la gravedad basal de la EAAR, aumenta la tasa de progresión a la obstrucción de la arteria renal.[13]

Evolución natural de la estenosis de la arteria renal

La evolución natural de la EAAR no se conoce bien. Según algunos estudios, la tasa de mortalidad y las variaciones de la creatinina sérica a lo largo del tiempo no se corresponden con el grado basal de estenosis.[14,15] En cambio, en otros estudios se ha observado que la gravedad de la estenosis predice la progresión de la enfermedad, la evolución hacia la obstrucción y la atrofia renal.[12,13] Sin embargo, las consecuencias de la EAR difieren en la DFM y los pacientes con este tipo de displasia no suelen acudir al médico con disfunción renal, sino más bien con una HTA aislada.[16]

Diagnóstico de la estenosis de la arteria renal

El diagnóstico no invasivo y la vigilancia posterior de la EAR se basan en distintas modalidades. La ecografía dúplex de la arteria renal (RADUS), la angiografía por resonancia magnética (ARM) y la angiografía por tomografía computarizada (ATC) forman parte del arsenal diagnóstico moderno frente a la EAR. Las indicaciones para el estudio de imagen de la arteria renal son la sospecha clínica de estenosis, tal y como se expone en el cuadro 37-1, y la vigilancia tras la revascularización.[17] De ordinario, la estenosis ateroesclerótica se manifiesta por una estenosis orificial, como consecuencia de la placa que se extiende desde la aorta abdominal hacia el origen de la arteria renal. Las causas no ateroescleróticas de EAR cursan con otros aspectos angiográficos clásicos. Así, la DFM suele afectar a los segmentos central y distal de la arteria renal y, según el tipo de displasia, ofrece un aspecto arrosariado característico.

La RADUS es una prueba no invasiva ideal para confirmar o rechazar el diagnóstico de EAR debido a su exactitud, coste reducido y ausencia de dolor (fig. 37-1). En una serie prospectiva, en la que se compararon 102 exploraciones con RADUS con la angiografía de contraste, la sensibilidad de la ecografía dúplex alcanzó el 98%; la especificidad, el 99%; el valor predictivo positivo, el 99%, y el valor predictivo negativo, el 97%.[18] La ecografía Doppler de la arteria renal también proporciona un diagnóstico exacto y permite la vigilancia de la DFM de la arteria renal, aunque solo se ha aplicado en una serie pequeña. Con esta técnica se reconoce el aspecto arrosariado característico de la fibroplasia en su variante medial y se puede sospechar la afectación central o distal de la arteria renal midiendo la velocidad sistólica máxima (PSV).[19]

Los principios para el diagnóstico de la EAAR mediante RADUS se basan en el uso de la PSV en el interior de la arteria renal y en el cociente entre la PSV medida en la aorta, a la altura de la arteria mesentérica superior, y la medida en el origen de la arteria renal, conocido como *razón renal/aórtica* (RRA). Las categorías de RRA detectadas con RADUS comprenden una estenosis del 0 al 59%, una estenosis del 60 al 99% y la obstrucción (tabla 37-1). Toda PSV superior a 200 cm/s con turbulencias postestenóticas o una RRA superior a 3,5 indican una estenosis del 60 al 99%. La forma característica pequeña y diferida *(parvus et tardus)* del pulso en la porción distal de la arteria renal o en las ramas parenquimatosas denota una estenosis proximal, pero esta no es una medida indirecta precisa de la estenosis del tronco de la

Cuadro 37-1 Indicios clínicos para el diagnóstico de la estenosis de la arteria renal

Factores relacionados con la hipertensión
Hipertensión de reciente comienzo (< 40 o > 55 años)
Hipertensión refractaria
Exacerbación de una hipertensión previamente bien controlada
Urgencia hipertensiva

Factores relacionados con la comorbilidad
Hipertensión y/o nefropatía crónica y enfermedad arterial coronaria de varios vasos
Hipertensión y enfermedad arterial periférica

Factores relacionados con la función renal
Azoemia después del tratamiento con IECA o antagonistas de los receptores de angiotensina
Azoemia no filiada
Discrepancia entre el tamaño de los riñones

Otros indicios
Soplo epigástrico sistólico y diastólico, sobre todo con irradiación a uno de los flancos

IECA, inhibidores de la enzima conversora de angiotensina.

TABLA 37-1 Criterios de estenosis de la arteria renal en la ecografía dúplex

ARTERIA RENAL	VELOCIDAD SISTÓLICA MÁXIMA	RAZÓN RENAL/AÓRTICA*
Arteria nativa		
Normal	<200 cm/s	<3,5
Estenosis del 1-59%	<200 cm/s	<3,5
Estenosis del 60-99%	>200 cm/s más turbulencia postestenótica	>3,5
Obstrucción	Ausencia de flujo detectable en la arteria renal	
Arteria con endoprótesis		
0-59%	<240 cm/s sin PST	
60-99%	>300 cm/s	>4,3
Obstrucción	Ausencia de flujo detectable en la arteria renal	

*La razón renal/aórtica no sirve si la velocidad sistólica máxima en la aorta es > 100 cm/s o < 40 cm/s.
PST, turbulencia postestenótica.

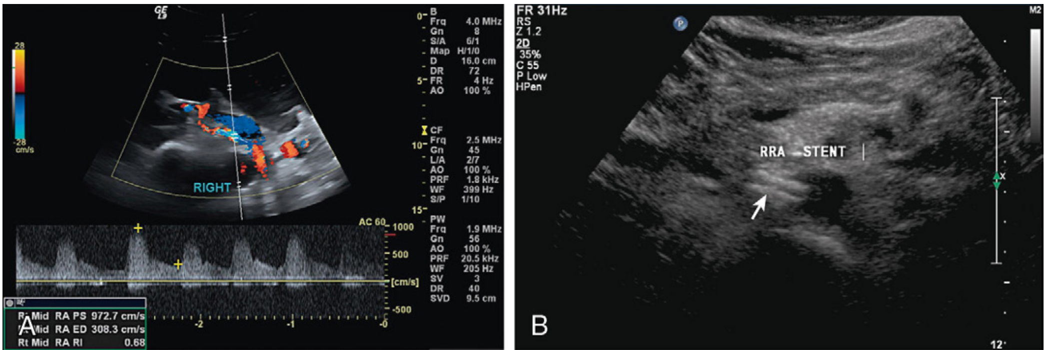


FIGURA 37-1 **A.** Estenosis de la arteria renal derecha *(ARR)* detectada mediante dúplex de la arteria renal realzado con color; la velocidad sistólica máxima registrada fue de 972 cm/s. **B.** Imagen ecográfica con escala de grises de una endoprótesis en la arteria renal derecha.

arteria renal. La RADUS exige competencia técnica y la presencia de técnicos y médicos muy experimentados para aplicar la intervención e interpretar los resultados. Las limitaciones de las RADUS comprenden la dificultad para visualizar las arterias renales por la superposición de gas intestinal o por una obesidad morbosa, la dificultad para reconocer las arterias renales polares (accesorias) y la dificultad para detectar una enfermedad de la porción distal de la arteria renal.[20]

La ATC y la ARM suponen estrategias fundamentales de visualización axial de las arterias renales, ya que proporcionan imágenes tridimensionales excelentes de las arterias renales y facilitan el reconocimiento de las arterias renales accesorias (polares), aparte de visualizar la aorta abdominal y los riñones. La ATC y la ARM permiten reconocer y examinar de manera exacta la progresión de otras lesiones de la arteria renal, como aneurismas, que pueden darse en arterias dañadas por la aterosclerosis y la DFM.[19]

La ATC y la ARM presentan, por otro lado, algunos inconvenientes propios. La ATC se ve entorpecida en presencia de una calcificación arterial que enmascare la luz arterial, mientras que la ARM no se ve afectada por el calcio. La ARM tiende a supervalorar la gravedad de la estenosis renal y no permite visualizar la luz arterial dentro de las endoprótesis metálicas. La ATC y la ARM también poseen una capacidad limitada para explorar la estenosis de la porción distal de la arteria renal, más característica de la DFM que la de la ateroesclerosis.[21] La ATC obliga a utilizar contraste yodado y radiación con haz externo, lo que supone un método poco atractivo para la vigilancia seriada de la EAAR. Por su parte, la ARM no está indicada si el enfermo sufre claustrofobia o tiene algún implante metálico, como un marcapasos, o un desfibrilador o endoprótesis metálicas en la arteria renal. Los contrastes basados en gadolinio, que suelen emplearse en la ARM, comportan el riesgo de esclerosis sistémica nefrógena entre los pacientes con ERC. Muchos consideran que se necesita gadolinio para examinar adecuadamente el estado de las arterias renales; por eso, tanto la ATC como la ARM poseen una utilidad limitada en presencia de ERC, un trastorno prevalente entre los pacientes con sospecha de EAAR. En un metaanálisis se observó que el valor diagnóstico de la ATC y de la ARM frente a la EAAR era bastante superior.[23] Las curvas de las características del rendimiento diagnóstico (ROC) arrojaron un valor de 0,99 para la ATC, 0,99 para la ARM realzada con gadolinio y 0,97 para la ARM no realzada con gadolinio, lo que denota una gran sensibilidad con una tasa baja de falsos positivos. La ATC y la ARM pueden allanar el camino a las pruebas invasivas, por lo que las tasas escasas de positivos falsos de ambas técnicas resultan tranquilizadoras.

La exactitud de la ARM se corroboró en otro metaanálisis sobre la necesidad y la precisión diagnóstica de los contrastes basados en gadolinio para la ARM de las arterias renales.[21] El criterio para medir la exactitud se basó en si la ARM permitía detectar una diferencia entre una estenosis mayor del 50% y otra del 50% o menos. Se incluyó, en total, a 998 pacientes, y se comparó la ARM con la angiografía con catéter. La sensibilidad y la especificidad de la ARM sin contraste alcanzaron el 94 y el 85%, respectivamente. La sensibilidad y la especificidad de la ARM realzada con contraste resultaron mayores, del 97 y el 93%, respectivamente.

A pesar de su base teórica sólida, la gammagrafía renal con captopril no proporciona una sensibilidad aceptable para el diagnóstico de la EAAR ni se ha constatado que prediga sistemáticamente los resultados clínicos.[24] Resulta particularmente imprecisa entre los pacientes con

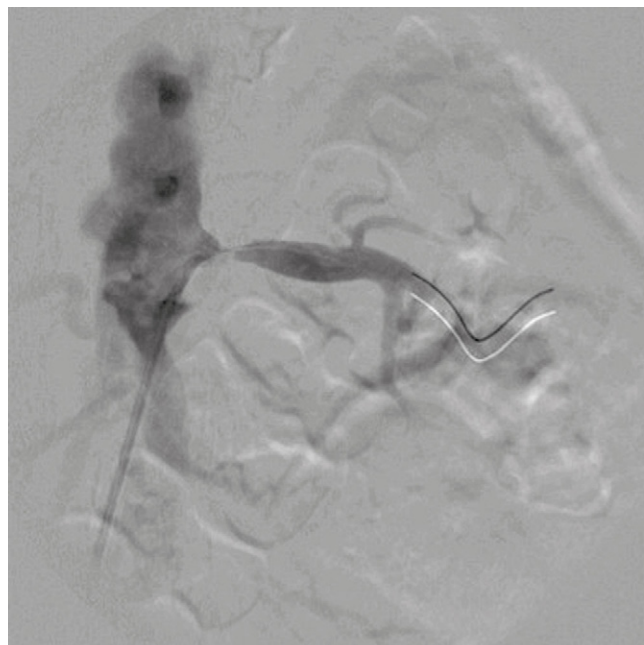


FIGURA 37-2 Estenosis ateroesclerótica grave en el orificio de la arteria renal izquierda, detectada en una angiografía de sustracción digital.

enfermedad bilateral de la arteria renal y entre aquellos con insuficiencia renal, escenarios ambos probables en la EAAR.

La angiografía con catéter sigue constituyendo la referencia para el diagnóstico de la EAAR. La angiografía permite tomar varias imágenes con distintos ángulos y reconocer de manera fidedigna los vasos accesorios y otras variantes anatómicas, aparte de facilitar la revascularización simultánea, en caso de necesidad (fig. 37-2). La angiografía se considera la prueba diagnóstica más precisa de la DFM, puesto que proporciona un análisis exacto de las porciones distales del vaso.[19] Además, a menudo se precisa una ecografía intravascular y una medición translesional de la presión para evaluar la repercusión de una estenosis en la DFM de la arteria renal, dado que este tipo de prácticas son difíciles con la angiografía.[16] La necesidad de ecografía intravascular para medir el significado de la lesión quedó probada en un pequeño estudio, en el que se señaló la correlación entre hallazgos compatibles con DFM en la ecografía Doppler, la angiografía con catéter, la ecografía intravascular y la evolución clínica tras la angioplastia transluminal percutánea renal (ATPR) de 20 pacientes. Curiosamente, la ecografía Doppler se correlacionó con los datos de la ecografía intravascular y una evolución clínica favorable, mientras que la angiografía por sí sola habría omitido, como mínimo, la DFM de cinco pacientes (fig. 37-3).[25]

Elegir la técnica correcta de imagen de un caso concreto depende de múltiples variables (fig. 37-4). En primer lugar, la indicación de la técnica debe influir en la modalidad de imagen elegida. Pese a que la RADUS constituye un instrumento excelente para el cribado de la EAR y para la vigilancia de la revascularización endovascular, no siempre proporciona una información anatómica completa. Además, aunque la RADUS

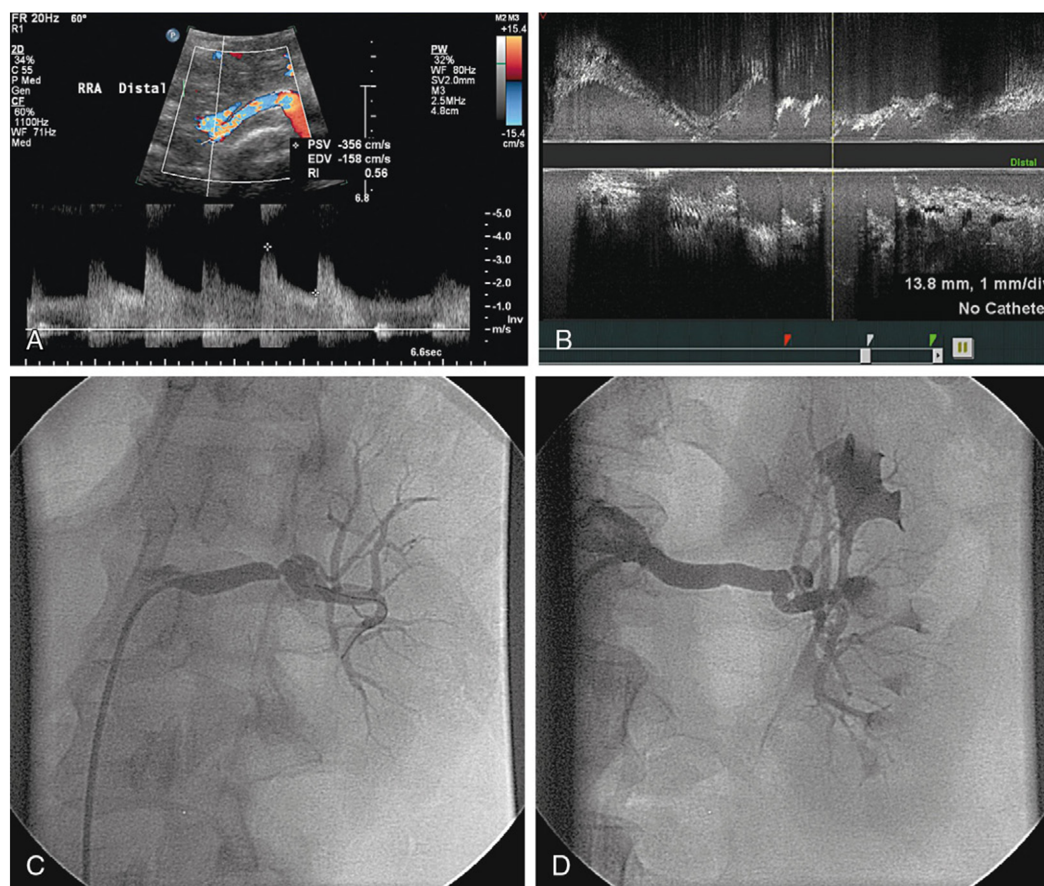


FIGURA 37-3 **A.** Estenosis de la arteria renal derecha *(ARR)* secundaria a displasia fibromuscular (DFM), visualizada en un dúplex de la arteria renal realzado con color. La zona de turbulencia y estenosis se encuentra en el segmento distal de la arteria, a diferencia de la localización orificial de las lesiones ateroescleróticas. **B.** Estenosis de la arteria renal derecha secundaria a fibroplasia medial, detectada en una ecografía intravascular. El vacío negro de la luz arterial representa el artefacto relacionado con el catéter. El borde brillante de la pared arterial muestra el aspecto arrosariado característico de la DFM. **C.** Variante de displasia fibromuscular de la íntima antes de la angioplastia transluminal percutánea renal. La lesión es una estenosis focal de la parte distal de la arteria renal izquierda. **D.** DFM de la íntima del mismo paciente después de la angioplastia transluminal percutánea renal.

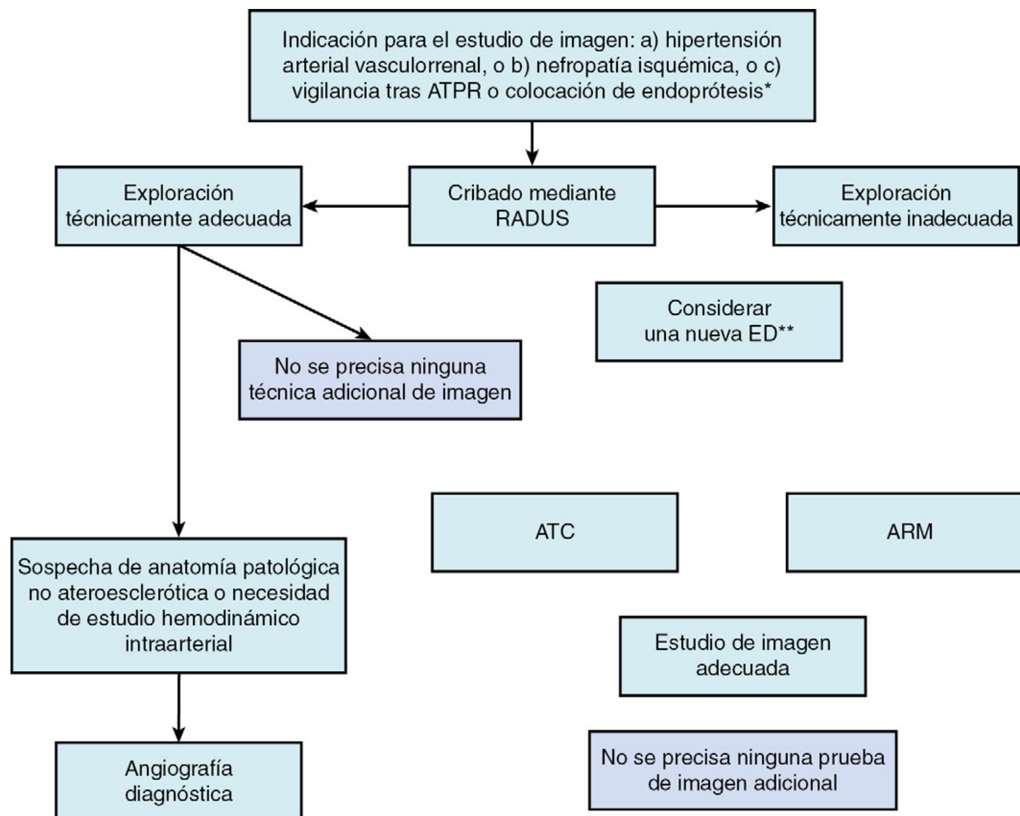


FIGURA 37-4 Algoritmo diagnóstico para el estudio de la estenosis ateroesclerótica renal. La elección entre la angiografía por resonancia magnética *(ARM)* y la angiografía por tomografía computarizada *(ATC)* depende de la experiencia local, la disponibilidad de la técnica y las características del paciente, como implantes metálicos, claustrofobia, hábito corporal y alergias al contraste. *No está indicada ninguna técnica de imagen adicional si la calidad de la imagen es acorde con el grado de sospecha clínica. **Si existe gas intestinal en la primera exploración. *ATPR,* angioplastia transluminal percutánea renal; *ED,* ecografía Doppler; *RADUS,* ecografía dúplex de la arteria renal.

permita visualizar la anatomía característica de la DFM, la ATC y la ARM se adaptan mejor para el diagnóstico de esta displasia. En segundo lugar, la necesidad de visualizar varios lechos vasculares puede cambiar la elección de la modalidad diagnóstica. La RADUS ofrece información sobre lechos vasculares concretos, como las arterias renales, carótidas y periféricas. Sin embargo, los clínicos suelen sospechar la afectación de otros lechos vasculares. Así, por ejemplo, el compromiso dinámico de la perfusión de la arteria renal, que proviene de una disección aórtica, obliga a visualizar toda la aorta. De manera análoga, la ATC y la ARM brindan ventajas claras cuando se sospecha una aortitis o arteritis y se precisa un estudio más global de la aorta y de sus ramas.

En tercer lugar, las características del paciente influyen en la técnica diagnóstica elegida. La alergia al contraste yodado, la ERC, la presencia de un marcapasos, el hábito corporal del paciente y la preferencia del enfermo (p. ej., claustrofobia) constituyen algunos ejemplos de estas características. Por último, la experiencia técnica local también contribuye decisivamente a la selección de la modalidad de imagen.

Tratamiento de la estenosis ateroesclerótica de la arteria renal

Tratamiento conservador

El tratamiento conservador óptimo es el pilar frente a la EAAR, tanto si se requiere una intervención como si no. Los enfermos con afectación ateroesclerótica de las arterias renales precisan un tratamiento extenso que reduzca el riesgo cardiovascular y no controle tan solo la presión arterial.[26] El tratamiento conservador abarca los hipolipemiantes, la abstinencia del tabaco, el control glucémico en caso de diabetes mellitus y los antiagregantes, a pesar de que no exista ninguna evidencia específica a su favor entre los pacientes con EAAR.

La asociación entre el uso de estatinas y la muerte y los resultados renales se ha examinado en un análisis retrospectivo sobre 104 pacientes con EAAR que fueron vigilados hasta 134 meses.[27] En condiciones basales, los pacientes que recibían estatinas presentaban una mejor función renal, pero tomaban más antihipertensivos y antiagregantes. Al terminar la vigilancia, los pacientes del grupo de las estatinas tenían menos posibilidades de fallecer o de duplicar la creatinina sérica así como una probabilidad menor de evolucionar hacia la nefropatía terminal.

El descenso de la presión arterial debe adaptarse a los objetivos del Joint National Committee VII, es decir, menos de 140/90 o de 130/80 mmHg si el enfermo es diabético o padece una ERC.[28] Los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA) revisten especial interés para los pacientes con EAAR y las guías de las sociedades médicas respaldan su uso.[5] Los antagonistas de los receptores de angiotensina constituyen una alternativa. El análisis de los resultados tras una evaluación retrospectiva de 190 pacientes que recibieron tratamiento revascularizante o conservador indicaron una mayor supervivencia en el grupo tratado con IECA, tras un seguimiento medio de más de 54 meses.[29] Este efecto se observó en los dos grupos, tanto revascularizados como no. No obstante, los médicos han de conocer los riesgos de los IECA para los pacientes con una isquemia renal global (estenosis bilateral grave o estenosis con un riñón funcionante solitario). Estos pacientes corren riesgo de azoemia progresiva, por lo que se precisa una vigilancia estrecha de la función renal. Otros grupos de antihipertensivos con eficacia para los casos de EAAR son los β-bloqueantes, los diuréticos y los antagonistas del calcio.[5] Los objetivos del control de la presión arterial entre los pacientes con DFM de la arteria renal son idénticos a los de la EAAR.

Los enfermos con EAAR reciben tratamiento empírico con ácido acetilsalicílico (81 mg al día); sin embargo, esta no es una práctica basada en la evidencia de estudios aleatorizados grandes. Todos los pacientes con una EAR tratada de manera conservadora precisan una vigilancia de los efectos adversos de la farmacoterapia, la pérdida del control de la presión arterial, el deterioro de la función renal o la atrofia renal progresiva. Todos ellos podrían constituir una indicación para la intervención en el entorno clínico adecuado.

¿Qué pacientes precisan revascularización?

La experiencia de muchos clínicos es que la colocación de endoprótesis en la arteria renal detiene la progresión del deterioro de la función renal y mejora el control de la presión arterial. Las guías actuales

aconsejan ofrecer el tratamiento de la EAAR solo a los pacientes con síntomas. La revascularización también debe plantearse ante una EAR con repercusión hemodinámica y HTA acelerada, resistente o maligna; una hipertensión con un riñón pequeño unilateral y sin ninguna otra explicación, y una HTA con intolerancia al tratamiento farmacológico. Otras indicaciones de la revascularización son la progresión de la nefropatía crónica en los últimos 3 a 6 meses con una estenosis bilateral de la arteria renal o EAAR de un riñón funcionante solitario, la angina inestable en el seno de una HTA grave, la insuficiencia cardíaca congestiva recidivante no filiada o un edema pulmonar repentino y de origen desconocido.[5] Sin embargo, no todos los pacientes responden favorablemente al tratamiento y, por eso, la intervención de la arteria renal no debe ofrecerse a todos los enfermos con EAAR.

Por desgracia, no resulta fácil reconocer qué pacientes responden mejor a la revascularización. En primer lugar, se debe detectar una EAR (generalmente superior al 70%) con repercusión hemodinámica a través de técnicas de imagen no invasivas. Si la revascularización está indicada para preservar la función renal, sobre todo de enfermos con nefropatía crónica conocida, debe confirmarse que la etiología de la nefropatía crónica es isquémica y que puede revertir. Clásicamente, los enfermos con una nefropatía crónica de muchos años de evolución no responden igual de bien a la revascularización con endoprótesis de la arteria renal que aquellos con un deterioro rápido de la función renal en las últimas 8 a 12 semanas. Según un análisis retrospectivo de 59 pacientes con una EAAR superior al 60%, sometidos a vigilancia durante 627 días de media, incluidos los 314 días anteriores a la intervención, la pendiente de deterioro de la función renal durante, como mínimo, los 3 meses previos a la intervención se asoció a una evolución favorable.[30] La posibilidad de mejora de la función renal también puede deducirse de la masa renal. En general, no se consideran candidatos para la revascularización con endoprótesis en la arteria renal a los pacientes con riñones atróficos, en general con una distancia de un polo a otro inferior a 7 cm, mientras que aquellos con una isquemia renal global y una longitud renal superior a 8 cm pueden beneficiarse de la intervención.[24,31] La revascularización con endoprótesis en una estenosis unilateral de la arteria renal probablemente surta efecto, si el riñón no estenosado presenta una enfermedad parenquimatosa renal intrínseca.[32,33]

En estudios clínicos pequeños se han identificado otros elementos que predicen la mejora clínica con la endoprótesis de la arteria renal. El adelgazamiento cortical puede constituir un marcador ecográfico importante de la enfermedad renal intrínseca progresiva y señalar la ausencia potencial de efecto clínico beneficioso de la revascularización con endoprótesis de la arteria renal.[34] El índice de resistencia renal (IRR) es una medida ecográfica diseñada para evaluar el estado de la perfusión arterial renal del parénquima. Este índice de resistencia se calcula mediante esta ecuación:

$$[1-(\text{EDV/PSV})] \times 100$$

donde *EDV* es la velocidad telediastólica y PSV, la velocidad sistólica máxima. El IRR se mide en la corteza y en la médula renales así como los polos superior e inferior del riñón. Un IRR mayor de 0,8 denota una enfermedad parenquimatosa intrínseca, que probablemente se beneficie del tratamiento de la EAR. Un IRR inferior a 0,8, sin embargo, podría revelar una mejor evolución con la revascularización de la arteria renal,[35] aunque en algunas publicaciones más recientes se ha cuestionado la utilidad predictiva de este índice.[36]

Las demás mediciones no invasivas y previas a la intervención predicen, en ocasiones, el éxito de la revascularización endovascular de la arteria renal con endoprótesis. La elevación del péptido natriurético cerebral (BNP) en el suero apunta a los pacientes con una evolución clínica favorable tras la revascularización,[37] mientras que una proteinuria previa a la intervención se correlaciona, al parecer, con una evolución menos positiva.[38] Sin embargo, el Safety and Effectiveness Study of the Herculink Elite Renal Stent to Treat Renal Artery Stenosis (HERCULES), que representa la cohorte más grande de pacientes, en los que se compararon prospectivamente las cifras de BNP con la respuesta de la presión arterial a la revascularización con endoprótesis de la arteria renal, no reveló ningún valor predictivo de la cifra de BNP previa a la intervención de 202 pacientes con HTA no controlada y EAAR.[39]

Las mediciones tomadas durante la angiografía ayudan a predecir el beneficio clínico de la revascularización endovascular de la arteria renal con endoprótesis. La repercusión hemodinámica de una lesión se puede inferir por el gradiente translesional de presión.[33,40] Según un estudio, el elemento que mejor predijo la respuesta sostenida de la presión arterial a los 12 meses de este tipo de revascularización fue un gradiente sistólico hiperémico de 21 mmHg o más (sensibilidad del 82%, especificidad del 84% y exactitud del 84%).[40] En un segundo estudio sobre sujetos con EAAR moderada o grave sometidos a revascularización endovascular de la arteria renal con endoprótesis, la gravedad basal de la estenosis no predijo el desenlace clínico y, por otro lado, la medición de un gradiente translesional de presión provocado con dopamina pronosticó los respondedores.[33] La reserva fraccionada de flujo es otro índice angiográfico que añade valor predictivo entre los pacientes revascularizados con endoprótesis de la arteria renal, de acuerdo con un elegante estudio sobre 17 casos.[41] El análisis retrospectivo de 17 enfermos hipertensos sometidos a revascularización endovascular, un número elevado de secuencias renales predijo la respuesta a la revascularización con endoprótesis de la arteria renal.[42]

Muchos de los elementos pronósticos mencionados no se han validado de forma conjunta con otros elementos; por eso, se desconoce en este momento la fiabilidad de los citados factores en la práctica clínica, tanto por sí solos como combinados con otras señales.

Intervención con catéter

Las intervenciones endovasculares para el tratamiento primario de la EAAR prácticamente han sustituido a la cirugía abierta. El tratamiento de la EAAR mediante ATPR fue precedido de una publicación temprana, en la que se describió una mejoría prolongada (42 meses) en el control y la estabilización de la presión arterial o una mejoría de la función renal de 10 pacientes hipertensos con azoemia.[43] El mecanismo que subyace a la EAAR suele ser una voluminosa placa ateromatosa aortorrenal y la ATPR no proporciona una permeabilidad duradera puesto que la arteria tiende a sufrir un retroceso elástico profundo con reestenosis. Sin embargo, la revascularización endovascular de la arteria renal con endoprótesis brinda una tasa de respuesta inmediata hasta del 98%,[44] que es superior a la descrita para la ATPR. En un estudio prospectivo y aleatorizado sobre 40 pacientes sometidos a ATPR se obtuvo una tasa de éxito del 57%, que alcanzó el 88% en los 41 casos de revascularización endovascular con endoprótesis.[45] La permeabilidad primaria a los 6 meses de la ATPR osciló desde tan solo el 29% en este estudio hasta el 84% en otra cohorte retrospectiva de 104 enfermos sometidos a ATPR.[46] En un metaanálisis comparativo sobre estudios de revascularización endovascular de la arteria renal con endoprótesis y ATPR, efectuado entre 1995 y 1998,[47] la tasa de reestenosis resultó menor con la endoprótesis que con la ATPR (17 frente a 26%; $P < 0{,}001$) tras un seguimiento medio de 17 y 19 meses, respectivamente.

Los datos más recientes respaldan la superioridad de la revascularización endovascular con endoprótesis sobre la ATPR en la EAAR, de acuerdo con estudios multicéntricos prospectivos. El estudio Evaluation of the Safety and Effectiveness of Renal Artery Stenting After Unsuccessful Balloon Angioplasty (ASPIRE-2) fue una investigación prospectiva, multicéntrica y no aleatorizada donde se describieron los resultados, obtenidos a los 2 años, con una endoprótesis de balón expandible entre 208 enfermos con EAAR e hipertensión no controlada que no habían respondido a la ATPR; el fracaso se definió por la disección limitante del flujo, una estenosis residual del 50% o más o un gradiente translesional de presión superior a 5 mmHg de forma persistente. La presión arterial resultó estadísticamente más baja a los 2 años del seguimiento.[48]

En el estudio Stenting in Renal Dysfunction Caused by Atherosclerotic Renal Artery Stenosis (STAR), únicamente el 3,2% de los enfermos que habían recibido endoprótesis en la arteria renal mostraron una nueva reestenosis al final del seguimiento.[49] El estudio HERCULES ya mencionado proporciona la información más contemporánea sobre la revascularización endovascular de la arteria renal con endoprótesis en la hipertensión. Se empleó una endoprótesis de balón expandible para tratar 241 lesiones y se advirtió una reestenosis en el 10,5% de los enfermos al cabo de 9 meses.[39]

El tratamiento endovascular de la EAAR debe acompañarse siempre de un tratamiento conservador óptimo, pero no hay ningún dato para saber si el tratamiento conservador en torno a la intervención mejora el éxito a corto y largo plazo de la técnica.[50] Además, debe recordarse que las intervenciones sobre la arteria renal no están exentas de riesgo y que pueden aparecer complicaciones asociadas al acceso arterial como hematoma, hemorragia retroperitoneal y seudoaneurisma. Entre

las complicaciones generales se encuentran el deterioro de la función renal por una necrosis tubular aguda inducida por el contraste o por ateroembolización; la disección, perforación y obstrucción de la arteria renal, y la muerte.[48,49,51-54] Pese a que se han descrito tasas de complicación hasta del 28,3%,[53] los efectos adversos graves son bastante más raros. Así, por ejemplo, la tasa de acontecimientos graves a los 30 días en el estudio HERCULES solo llegó al 1,5%.[39]

El deterioro de la función renal después de la intervención merece comentario aparte. Uno de los posibles elementos que contribuyen al descenso de la función renal tras la ATPR y la revascularización endovascular de la arteria renal con endoprótesis es la ateroembolización en la arteria renal. No existe ningún biomarcador específico ni método no invasivo que permita cuantificar la embolización durante las intervenciones, de modo que la presencia del émbolo se infiere por el conocimiento que se tiene de la manipulación en otros lechos vasculares y por el deterioro funcional que presentan algunos enfermos tras una intervención aparentemente satisfactoria. Se ha comprobado la presencia de estos detritos embólicos en más de la mitad de los casos con el uso de dispositivos de protección embólica distal (PED).[55] En el Randomized Comparison of Safety and Efficacy of Renal Stenting Trial (RESIST), un estudio prospectivo con un diseño factorial 2 × 2, se comparó un dispositivo de PED frente a la ausencia de dispositivo más abciximab y frente a un placebo en 100 pacientes sometidos a revascularización endovascular de la arteria renal con endoprótesis. El dispositivo mencionado no mostró, por sí mismo, ningún efecto beneficioso, pero la combinación del dispositivo de PED con abciximab, un antiagregante potente, estabilizó la función renal.[56] Como la ateroembolia probablemente proviene de una voluminosa placa ateroesclerótica de la aorta, durante la revascularización endovascular de la arteria renal con endoprótesis hay que prestar una atención meticulosa a la técnica para reducir el riesgo de ateroembolización. Se han elaborado diversas técnicas para lograr este objetivo, como la *técnica sin contacto* o *de telescopado*, en la que se despliega una guía en la aorta abdominal y luego se empuja el catéter hacia el orificio de la arteria renal; la guía se retira antes de encajar directamente el catéter en el orificio de la arteria renal.[57]

En tres estudios prospectivos sobre la eficacia de la ATPR o de la revascularización endovascular de la arteria renal con la prótesis, frente al tratamiento conservador de la EAAR, se suscitaron dudas importantes acerca de la utilidad de la revascularización endovascular. A pesar de la naturaleza multicéntrica y prospectiva de estos estudios, todos adolecen de sesgos intrínsecos que merman la capacidad para inferir conclusiones. En la tabla 37-2 se ofrece una comparación de los estudios más recientes sobre tratamiento basado en catéter y tratamiento conservador de la EAAR.

En el estudio Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative (DRASTIC) se examinó la eficacia de la ATPR para 106 pacientes con EAAR como causa de hipertensión.[53] En este estudio, se aleatorizó la ATPR o el tratamiento conservador a 106 pacientes hipertensos con EAAR y una concentración sérica de creatinina inferior a 2,3 mg/dl (200 μmol/l). El análisis de la intención de tratamiento efectuado al final del estudio no reveló ninguna diferencia en el control de la presión arterial de ambos grupos. Sin embargo, algunos factores dificultaron la extracción de conclusiones robustas de este estudio, como la inclusión de pacientes sin una EAAR con repercusión hemodinámica,[33] la ausencia de endoprótesis y la tasa elevada de cruce.

El estudio STAR ya mencionado fue una investigación prospectiva, no enmascarada y aleatorizada, en la que se comparó el tratamiento conservador frente al tratamiento conservador más la revascularización endovascular de la arteria renal con endoprótesis en 140 pacientes con EAAR y nefropatía crónica.[49] La variable principal fue el descenso, en más del 20%, del aclaramiento de creatinina a los 2 años; la EAAR se define como una estenosis mayor del 50%. El grupo con tratamiento conservador experimentó un exceso no estadísticamente significativo de episodios (22 frente a 16%), lo que hace pensar que el tratamiento conservador es tan eficaz como la revascularización endovascular de la arteria renal con endoprótesis para los nefrópatas crónicos con EAAR. De cualquier forma, el diseño del estudio STAR adolecía de varios sesgos. La EAR superior al 50%, sin comprobación hemodinámica de la gravedad ni verificación por un laboratorio central independiente, se diagnosticó a muchos pacientes por métodos no invasivos. La tasa reducida de episodios clínicos al final del seguimiento podría deberse a la definición laxa de EAAR con repercusión hemodinámica. Además, 18 de los 64 pacientes aleatorizados al grupo de la endoprótesis no recibieron, en última instancia, ninguna endoprótesis debido a la estenosis leve o moderada de la arteria renal detectada en la angiografía. Pese a que el análisis conforme al protocolo no modificó la conclusión, si se compara con el análisis de la intención de tratar, esta observación pone de manifiesto una carencia básica en el diseño del estudio.[30]

TABLA 37-2 Comparación de estudios recientes de intervención en la arteria renal

	DRASTIC[53]	ASPIRE-2[58]	STAR[49]	ASTRAL[54]
Años de publicación	2000	2005	2009	2009
Variable principal	Reducción de la presión arterial	Permeabilidad/episodios adversos graves	Función renal	Función renal
Inclusión	HTA, EAAR > 50%, Cr < 2,3 mg/dl	HTA, fracaso de la ATPR frente a EAAR ≥ 70% y estenosis residual ≥ 50%	Cl_{Cr} < 80 ml/min, EAAR > 50%	EAAR*
N.° de pacientes (tratamiento/intervención)	56/50	208†	64/74	403/403
Seguimiento medio (meses)	12	24‡	33,6	24
Tasa de colocación de endoprótesis al grupo de intervención (%)	3,4	100	98,4	95
Tasa de cualquier complicación (%)	28,3	19,4	15,7	29
Inclusión de pacientes que después no mostraban EAAR significativa	+	–	+	+
Resultado en el grupo de revascularización	Mejora en el control de PA, menos medicamentos para controlar la HTA	Beneficios sobre la HTA	Ninguna mejora de la función renal, en comparación con el grupo conservador	Tendencia a un descenso más paulatino de la función renal, menos medicamentos para controlar la HTA

*La EAAR se sospechó en caso de HTA o disfunción renal no filiada.
†Número total de pacientes (registro multicéntrico prospectivo).
‡No se dispuso de la media; se vigiló al 79% de los pacientes durante 24 meses.
ATPR, angioplastia transluminal percutánea renal; *Cl_{Cr},* aclaramiento de creatinina; *Cr,* creatinina; *EAAR,* estenosis ateroesclerótica de la arteria renal; *HTA,* hipertensión arterial; *PA,* presión arterial.

El estudio Angioplasty and Stent for Renal Artery Lesions (ASTRAL) es la investigación aleatorizada más grande realizada hasta la fecha para tratar la EAAR.[54] En ASTRAL se efectuó una comparación prospectiva y aleatorizada del tratamiento conservador óptimo, solo o combinado con el despliegue de una endoprótesis en 806 pacientes con EAAR. La variable principal se basó en la comparación de la función renal en los dos grupos. La función renal se mantuvo intacta durante una mediana de seguimiento de 34 meses y la presión arterial disminuyó de forma simétrica en los dos grupos. No se halló ninguna diferencia entre una y otra estrategia de acuerdo con los análisis de la intención de tratar o conforme al protocolo. A pesar de ello, los pacientes del grupo revascularizado del estudio precisaron menos medicación antihipertensiva para controlar la presión arterial que los del grupo tratado solo con la medicación ($P = 0{,}03$). La velocidad de progresión de la insuficiencia renal tendió a ser menor en el grupo de revascularización, como lo revela la pendiente del valor recíproco de la creatinina sérica ($-0{,}07 \times 10^{-3}$ l/μmol por año en el grupo de revascularización, frente a $-0{,}13 \times 10^{-3}$ l/μmol en el de tratamiento conservador; $P = 0{,}06$). Las complicaciones en el grupo con endoprótesis resultaron excesivas y comprendieron dos muertes y tres amputaciones de los miembros inferiores, lo que llevó a los autores a concluir que el riesgo de la revascularización endovascular de la arteria renal con endoprótesis supera a los beneficios. Sin embargo, ASTRAL adolece de carencias metodológicas fundamentales. Tan solo el 59% de los enfermos reclutados presentaban una EAAR basal superior al 70% y no se analizó la repercusión hemodinámica de las «lesiones limítrofes». Se reclutó a los pacientes en ASTRAL solo cuando el médico responsable no tenía certeza del beneficio potencial de la intervención. Es probable que muchos pacientes aspirantes a la aleatorización no fueran reclutados, sino que se sometieran únicamente a la revascularización endovascular de la arteria renal con endoprótesis. En este grupo se incluiría a pacientes con una EAAR unilateral e hipertensión, así como a pacientes con una isquemia renal global y nefropatía crónica leve, si los investigadores consideraban que este era el tratamiento más idóneo. El reclutamiento anual resultó muy bajo en cada centro: dos pacientes, por término medio. La falta de experiencia de los operadores se confirma por la tasa reducida de éxito técnico (79%) y la tasa alta, ya mencionada, de complicaciones (8%). Por último, como ocurre con otros estudios, el 25% de los pacientes de los grupos conservador y angiográfico tenían un aclaramiento de creatinina mayor de 50 ml/min. Estos pacientes no encajan en el perfil de la EAAR y nefropatía isquémica y no deberían haber sido, en consecuencia, incluidos en esta investigación.

Para examinar el beneficio de la revascularización endovascular de la arteria renal con endoprótesis en la EAAR se llevan a cabo en este momento otros dos estudios. El primero es el estudio Cardiovascular Outcomes of Renal Artery Lesions (CORAL),[58] que representa la investigación aleatorizada y prospectiva más amplia jamás efectuada entre pacientes con EAAR. CORAL es un estudio financiado por los National Institutes of Health (NIH) de EE. UU., en el que se ha finalizado el reclutamiento; ahora mismo, se encuentra en la fase de seguimiento. Se aleatorizó la endoprótesis con protección embólica o un tratamiento conservador óptimo a pacientes hipertensos con EAAR –definida como una estenosis superior al 80% en la angiografía o un gradiente translesional de presión mayor de 20 mmHg según la medición–. Cuando se llevaba la mitad de la adscripción de los participantes, el uso de la protección embólica se hizo opcional a criterio del investigador. La variable principal del estudio es la supervivencia sin episodios cardiovasculares ni renales.

En el segundo estudio –a Randomized, Multicenter, Prospective Study Comparing Best Medical Treatment Versus Best Medical Treatment Plus Renal Artery Stenting in Patients with Hemodynamically Relevant Atheroslerotic Renal Artery Stenosis (RADAR)– se aleatorizará a pacientes con una EAAR con repercusión hemodinámica el mejor tratamiento conservador y el mejor tratamiento conservador más la revascularización endovascular de la arteria renal con endoprótesis. Se incluirá a los pacientes si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) es mayor de 10 ml/min y la EAR alcanza el 70% o más o existe un índice de resistencia elevado.[59]

Los pacientes con una EAR asociada a DFM suelen recibir tratamiento mediante cateterismo. Las indicaciones para el tratamiento endovascular son la hipertensión arterial de reciente comienzo y la hipertensión con intolerancia a la medicación.[16] A diferencia de la EAAR, las lesiones estenóticas de la DFM suelen responder favorablemente a ATPR aislada. Según un metaanálisis recién publicado, con los resultados de 47 estudios de la ATPR en casos de DFM e hipertensión arterial,[60] de las 997 intervenciones notificadas solo en ocho se colocó una endoprótesis arterial. La tasa global de éxito de la intervención alcanzó el 88,2, y el 45,7% de los enfermos mostraron una respuesta de la presión arterial, a pesar de la heterogeneidad considerable en las definiciones de hipertensión «curada» y en la duración del seguimiento entre los diferentes estudios. La respuesta de la presión arterial fue menor conforme aumentó la edad y la duración de la hipertensión; las complicaciones mayores y menores se dieron en el 6,3 y el 5,3%, respectivamente. La reestenosis de los enfermos con DFM suele obedecer a una angioplastia insuficiente en la primera intervención y, tradicionalmente, se combate con una nueva ATPR.[19,61] La endoprótesis se puede colocar en casos refractarios para combatir las complicaciones y descartar aneurismas de la arteria renal. Si se complementa la ATPR con la ecografía intravascular se podría efectuar un diagnóstico más preciso de las lesiones responsables y dirigir la intervención hacia el segmento estenosado.[16]

Vigilancia de la enfermedad renovascular

Los pacientes diagnosticados de EAAR requieren un seguimiento longitudinal, tanto si se aplica la revascularización como si se procede al tratamiento conservador primario. La RADUS continúa siendo el instrumento más útil para la vigilancia y facilita asimismo el seguimiento de las endoprótesis arteriales renales, ya que permite visualizar toda la arteria renal, incluso en presencia de endoprótesis metálicas (v. fig. 37-1). Los protocolos de vigilancia varían según la causa de la estenosis, pues la evolución natural, la distribución y las manifestaciones extrarrenales difieren en función del proceso morboso.

Existe un protocolo razonable para vigilar la EAAR según la situación clínica y los hallazgos anatómicos. Si la estenosis alcanza un 60% o menos, el riñón ipsolateral tiene un tamaño normal y la arteria renal contralateral está bien permeable, se efectúa una revisión a los 6 meses; si no ha variado la situación, parece razonable efectuar RADUS anuales. Hay que realizar una revisión a los 6 meses de los pacientes con isquemia renal global y, si la situación no ha variado con respecto a la exploración previa, parece razonable continuar con estudios anuales. Los factores que fomentan un seguimiento más frecuente son el deterioro en el control de la presión arterial, la disfunción renal progresiva y la atrofia renal.

La vigilancia tras la revascularización endovascular de la arteria renal con endoprótesis debe incorporar los datos clínicos y de imagen. La evolución natural de la reestenosis en la endoprótesis y los criterios para su diagnóstico han de caracterizarse perfectamente antes de establecer la vigilancia. En la literatura médica no se ha analizado adecuadamente ninguno de estos factores.

En primer lugar, hoy no existe ningún estudio de vigilancia de arterias renales con endoprótesis. En un análisis retrospectivo monocéntrico de 1.150 revascularizaciones endovasculares de la arteria renal con endoprótesis, efectuadas a lo largo de 10 años, se observó la necesidad total de reintervención en el 11% de los casos. La mayoría de las reintervenciones sucedieron en los primeros 2 años y se desencadenaron por la hipertensión arterial recurrente.[62] En este mismo estudio se describió una tasa de reestenosis del 54%, si bien los criterios diagnósticos se aplicaron con laxitud, como una PSV de 180 cm/s o más. En otra investigación retrospectiva para el seguimiento durante 4 años de pacientes que recibieron una endoprótesis de balón expandible solo se comunicaron los resultados clínicos.[63] Se advirtió un control sostenido de la presión arterial, pero no se ofreció ningún dato de su correlación con la reestenosis ni se presentaron las curvas de supervivencia. En segundo lugar, los criterios de la reestenosis en la endoprótesis no están totalmente claros. Los criterios propuestos para detectar una reestenosis superior al 60% de este tipo son una PSV de 300 cm/s o más con turbulencias postestenóticas y/o una RRA de 4,3 o más. Una PSV inferior a 240 cm/s descarta de manera precisa una estenosis significativa.[64]

En otro estudio se compararon los hallazgos de la ecografía dúplex de 31 arterias con reestenosis en la endoprótesis y 30 arterias renales nativas con estenosis. Se validó mediante angiografía la estenosis de ambos grupos.[65] La PSV media se elevó más en el grupo con endoprótesis (452 frente a 360 cm/s; $P = 0{,}002$) y la RRA resultó de 6 en los pacientes con reestenosis en la endoprótesis frente al 4 en aquellos con EAR nativa ($P = 0{,}02$). Las curvas ROC indicaron que una PSV de 395 cm/s ofrecía

una sensibilidad del 83%, una especificidad del 88% y una exactitud del 87% para detectar estenosis del 70% o más. Una RRA de 5,1 proporcionó una precisión del 88%. Basándose en estos resultados y convenciones, los pacientes suelen someterse a una revisión con dúplex poco después de colocar la endoprótesis, al cabo de 6 y de 12 meses y luego cada año.

La DFM afecta sobre todo a las arterias renales y, en menor medida, a las carótidas en su porción extracraneal.[66] Hay que explorar otros lechos vasculares como parte del estudio global de pacientes con DFM de la arteria renal, en concreto la porción extracraneal de las arterias carótidas. Como sucede en la EAAR, la evolución natural de la DFM de la arteria renal establece la frecuencia del seguimiento. La dificultad para conocer la repercusión verdadera de la lesión sin una medición intraarterial de la presión o una ecografía intravascular dificulta el conocimiento de la progresión de la displasia.[16] De acuerdo con un estudio de seguimiento angiográfico de 51 arterias renales con DFM, vigiladas a lo largo de hasta 10 años, el 16% de las arterias mostraron progresión o aparecieron nuevas manifestaciones de enfermedad en arterias previamente indemnes. No se advirtió la progresión de la enfermedad entre los pacientes mayores de 40 años.[67] En una comparación retrospectiva de 71 pacientes con una DFM de la arteria renal detectada casualmente y de 49 pacientes con una arteria renal normal se señaló que los enfermos con DFM tenían más posibilidades de presentar hipertensión arterial (26 frente a 6%; $P < 0,01$) tras un seguimiento medio de 4,4 años.[68]

En otro análisis retrospectivo se revisaron las historias clínicas de 29 mujeres hipertensas con DFM de la arteria renal tratada mediante 38 ATPR.[69] No se registraron los gradientes de presión a través de las arterias afectadas, pero se vigiló a las pacientes 1 mes después de la intervención y luego semestralmente con RADUS. Al cabo de 3 meses, el 72% de las enfermas había respondido al tratamiento, a juzgar por la mejoría o resolución de la hipertensión arterial. La permeabilidad primaria a los 5 años alcanzó el 66% y la permeabilidad primaria asistida, el 87%. Ninguna de las pacientes sufrió nefropatía crónica.

De forma convencional se recomienda vigilar la DFM poco después de la intervención, al cabo de 6 y 12 meses y luego en intervalos anuales.[16,19] Conviene saber que la reestenosis no siempre constituye una indicación adecuada de la reintervención, porque la correlación entre los hallazgos de las imágenes y la presentación clínica no es buena. La evolución natural de la DFM tras la intervención se describió durante el seguimiento prospectivo de 27 pacientes sometidos a 31 intervenciones.[70] Un enfermo precisó una endoprótesis como consecuencia de una disección. Al cabo de 10 meses, por término medio, siete pacientes habían experimentado una reestenosis, incluido el paciente con la endoprótesis; la hipertensión se había curado en el 74% de los casos, pero la correlación entre los resultados clínicos y de las pruebas de imagen fue mala. Los resultados de la ATPR entre los pacientes con DFM distinta a la fibroplasia medial se han comunicado en pequeñas series: las tasas de reestenosis y complicación alrededor de la intervención han resultado mayores.[71]

Denervación simpática con catéter de la arteria renal

La denervación simpática con catéter de la arteria renal es una intervención novedosa que puede transformarse en un instrumento importante para tratar a los pacientes con hipertensión refractaria a la medicación. Dada la prevalencia creciente de la hipertensión refractaria en la población general,[72] las nuevas medidas no farmacológicas podrían repercutir de forma notable en el tratamiento de la hipertensión. La denervación simpática de la arteria renal se basa en la aplicación de energía de radiofrecuencia a través de la arteria renal para alterar los nervios renales aferentes y eferentes. Su efecto terapéutico depende de la función cardinal que desempeña el sistema nervioso simpático en la patogenia de la hipertensión.[73] El tratamiento por denervación se ha examinado en el estudio Renal Denervation in Patients with Uncontrolled Hypertension (Symplicity HTN-2). En él se comparó la respuesta de pacientes hipertensos sometidos a denervación simpática renal y de testigos.[74] Se reclutó a pacientes con una presión sistólica basal de 160 mmHg ($\geq$ 150 mmHg en el caso de los pacientes diabéticos) pese a la toma de tres o más antihipertensivos. Al cabo de 6 meses, las cifras sistólica y diastólica eran más bajas en el grupo tratado (descenso de 32/12 frente a 1/0 mmHg; $P < 0,0001$). Es más, un porcentaje mayor de los enfermos tratados logró reducir el número de medicamentos antihipertensivos que precisaba para controlar la presión arterial (20 frente a 8%; $P = 0,04$). No se registraron complicaciones graves de la técnica y el control de la presión, tras la denervación simpática, persistió a lo largo de 2 años.[75] Aparte del efecto claramente beneficioso sobre la presión arterial, la denervación renal puede brindar otros beneficios generales, como una mejora del control glucémico.[76] Se ha iniciado el reclutamiento en un estudio multicéntrico, aleatorizado y grande que se lleva a cabo en EE. UU.

Conclusión

La EAAR es prevalente y acarrea secuelas médicas graves; las opciones de tratamiento pasan por medidas conservadoras e intervencionistas. A pesar de los conocimientos evidentes sobre la fisiopatología de la hipertensión arterial mediada por la renina y los datos alentadores, no aleatorizados, a favor de la intervención, los resultados de los estudios aleatorizados y comparativos entre la revascularización endovascular de la arteria renal con endoprótesis y el tratamiento conservador han sido frustrantes. El componente fundamental para la eficacia clínica reside, con toda probabilidad, en una selección correcta de los pacientes. Pese a que algunas de las indicaciones de la intervención siguen siendo inequívocas, no se conoce ningún instrumento clínico que prediga qué pacientes mejorarán con la revascularización, por ejemplo a través de un mayor control de la presión arterial o de la preservación de la función renal. La DFM de la arteria renal es asimismo frecuente, probablemente se infradiagnostica y ofrece problemas singulares de diagnóstico y tratamiento, en comparación con otras causas de EAR. La denervación simpática de la arteria renal constituye una técnica atractiva y novedosa para combatir la hipertensión arterial primaria refractaria al tratamiento, pero se necesitan más estudios aleatorizados a gran escala.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg* 2002;36:443-451.
2. Davis RP, Pearce JD, Craven TE, et al. Atherosclerotic renovascular disease among hypertensive adults. *J Vasc Surg* 2009;50:564-570.
3. Olin JW, Melia M, Young JR, Graor RA, Risius B. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with atherosclerosis elsewhere. *Am J Med* 1990;88:46N-51N.
4. Rihal CS, Textor SC, Breen JF, et al. Incidental renal artery stenosis among a prospective cohort of hypertensive patients undergoing coronary angiography. *Mayo Clin Proc* 2002;77:309-316.
5. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *Circulation* 2006;113:e463-e654.
6. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:431-442.
7. Textor SC. Current approaches to renovascular hypertension. *Med Clin North Am* 2009;93:717-732.
8. Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 2005;112:1362-1374.
9. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990;89:615-620.
10. Chrysochou C, Kalra PA. Epidemiology and natural history of atherosclerotic renovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;52:184-195.
11. Guzman RP, Zierler RE, Isaacson JA, Bergelin RO, Strandness DE Jr. Renal atrophy and arterial stenosis: a prospective study with duplex ultrasound. *Hypertension* 1994;23:346-350.
12. Caps MT, Zierler RE, Polissar NL, et al. Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int* 1998;53:735-742.
13. Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am* 1984;11:383-392.
14. Iglesias JI, Hamburger RJ, Feldman L, Kaufman JS. The natural history of incidental renal artery stenosis in patients with aortoiliac vascular disease. *Am J Med* 2000;109:642-647.
15. Williamson WK, Abou-Zamzam AM Jr, Moneta GL, et al. Prophylactic repair of renal artery stenosis is not justified in patients who require infrarenal aortic reconstruction. *J Vasc Surg* 1998;28:14-20.
16. Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 2004;350:1862-1871.
17. Dworkin LD, Cooper CJ. Clinical practice: renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1972-1978.
18. Olin JW, Piedmonte MR, Young JR, et al. The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 1995;122:833-838.
19. Olin JW, Sealove BA. Diagnosis, management, and future developments of fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg* 2011;53:826-836.
20. Das CJ, Neyaz Z, Thapa P, Sharma S, Vashist S. Fibromuscular dysplasia of the renal arteries: a radiological review. *Int Urol Nephrol* 2007;39:233-238.
21. Tan KT, van Beek EJ, Brown PW, et al. Magnetic resonance angiography for the diagnosis of renal artery stenosis: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2002;57:617-624.
22. Reference deleted in proofs.
23. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, et al. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;135:401-411.
24. Soulez G, Therasse E, Qanadli SD, et al. Prediction of clinical response after renal angioplasty: respective value of renal Doppler sonography and scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:1029-1035.
25. Gowda MS, Loeb AL, Crouse LJ, Kramer PH. Complementary roles of color-flow duplex imaging and intravascular ultrasound in the diagnosis of renal artery fibromuscular dysplasia: should renal arteriography serve as the "gold standard"? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1305-1311.
26. Reich SB. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;345:221.
27. Silva VS, Martin LC, Franco RJ, et al. Pleiotropic effects of statins may improve outcomes in atherosclerotic renovascular disease. *Am J Hypertens* 2008;21:1163-1168.

28. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
29. Losito A, Errico R, Santirosi P, et al. Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease: beneficial effect of ACE inhibition. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1604-1609.
30. Muray S, Martin M, Amoedo ML, et al. Rapid decline in renal function reflects reversibility and predicts the outcome after angioplasty in renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis* 2002;39:60-66.
31. Bommart S, Cliche A, Therasse E, et al. Renal artery revascularization: predictive value of kidney length and volume weighted by resistive index. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:1365-1372.
32. White CJ. Catheter-based therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation* 2006;113:1464-1473.
33. White CJ. Optimizing outcomes for renal artery intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:184-192.
34. Beland MD, Walle NL, Machan JT, Cronan JJ. Renal cortical thickness measured at ultrasound: is it better than renal length as an indicator of renal function in chronic kidney disease? *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:W146-W149.
35. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:410-417.
36. Zeller T, Frank U, Muller C, et al. Predictors of improved renal function after percutaneous stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis. *Circulation* 2003;108:2244-2249.
37. Silva JA, Chan AW, White CJ, et al. Elevated brain natriuretic peptide predicts blood pressure response after stent revascularization in patients with renal artery stenosis. *Circulation* 2005;111:328-333.
38. Chrysochou C, Cheung CM, Durow M, et al. Proteinuria as a predictor of renal functional outcome after revascularization in atherosclerotic renovascular disease (ARVD). *QJM* 2009;102:283-288.
39. Jaff MR, Textor SC; HERCULES Executive Committee and Investigators. Does elevated brain natriuretic peptide (BNP) predict outcomes for patients with uncontrolled hypertension in renal artery stenting? Results from the HERCULES trial. Presented at the Society for Cardiovascular Angiography and Intervention 2011 Scientific Session. Baltimore, May 6, 2011.
40. Leesar MA, Varma J, Shapira A, et al. Prediction of hypertension improvement after stenting of renal artery stenosis: comparative accuracy of translesional pressure gradients, intravascular ultrasound, and angiography. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2363-2371.
41. Mitchell JA, Subramanian R, White CJ, et al. Predicting blood pressure improvement in hypertensive patients after renal artery stent placement: renal fractional flow reserve. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:685-689.
42. Mahmud E, Smith TW, Palakodeti V, et al. Renal frame count and renal blush grade: quantitative measures that predict the success of renal stenting in hypertensive patients with renal artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:286-292.
43. Ying CY, Tifft CP, Gavras H, Chobanian AV. Renal revascularization in the azotemic hypertensive patient resistant to therapy. *N Engl J Med* 1984;311:1070-1075.
44. Simon JF. Stenting atherosclerotic renal arteries: time to be less aggressive. *Cleve Clin J Med* 2010;77:178-189.
45. van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ, et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomized trial. *Lancet* 1999;353:282-286.
46. Plouin PF, Darne B, Chatellier G, et al. Restenosis after a first percutaneous transluminal renal angioplasty. *Hypertension* 1993;21:89-96.
47. Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, Bosch JL, et al. Stent placement for renal arterial stenosis: where do we stand? A meta-analysis. *Radiology* 2000;216:78-85.
48. Rocha-Singh K, Jaff MR, Rosenfield K, ASPIRE-2 Trial Investigators. Evaluation of the safety and effectiveness of renal artery stenting after unsuccessful balloon angioplasty: the ASPIRE-2 study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:776-783.
49. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:840-848.
50. Balk E, Raman G, Chung M, et al. Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review. *Ann Intern Med* 2006;145:901-912.
51. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai multicentrique medicaments vs angioplastie (EMMA) study group. *Hypertension* 1998;31:823-829.
52. Webster J, Marshall F, Abdalla M, et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty versus continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 1998;12:329-335.
53. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al., Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2000;342:1007-1014.
54. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al., ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1953-1962.
55. Henry M, Henry I, Klonaris C, et al. Renal angioplasty and stenting under protection: the way for the future? *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60:299-312.
56. Cooper CJ, Haller ST, Colyer W, et al. Embolic protection and platelet inhibition during renal artery stenting. *Circulation* 2008;117:2752-2760.
57. Feldman RL, Wargovich TJ, Bittl JA. No-touch technique for reducing aortic wall trauma during renal artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;46:245-248.
58. Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A, et al. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. *Am Heart J* 2006;152:59-66.
59. Schwarzwalder U, Hauk M, Zeller T. RADAR: a randomized, multi-centre, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with hemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis. *Trials* 2009;10:60.
60. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Plouin PF. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2010;56:525-532.
61. Sos TA, Pickering TG, Sniderman K, et al. Percutaneous transluminal renal angioplasty in renovascular hypertension due to atheroma or fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 1983;309:274-279.
62. Stone PA, Campbell JE, Aburahma AF, et al. Ten-year experience with renal artery in-stent stenosis. *J Vasc Surg* 2011;53:1026-1031.
63. Dorros G, Jaff M, Mathiak L, He T. Multicenter Registry Participants. Multicenter Palmaz stent renal artery stenosis revascularization registry report: four-year follow-up of 1,058 successful patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55(2):182-188.
64. Galin I, Trost B, Kang J, Lookstein R, Jaff MR. Validation of renal duplex ultrasound in detecting renal artery stenosis post stenting. Presented at the Annual Scientific Session of the American College of Cardiology. Chicago, March 2008.
65. Chi YW, White CJ, Thornton S, Milani RV. Ultrasound velocity criteria for renal in-stent restenosis. *J Vasc Surg* 2009;50:119-123.
66. Olin JW, Froehlich JB, Gu X, et al. Clinical features and presenting symptoms and signs of fibromuscular dysplasia: a report of the Fibromuscular Dysplasia Patient Registry. Presented at the FMD Society Annual Scientific Sessions, Cleveland, May 2011.
67. Meaney TF, Dustan HP, McCormack LJ. Natural history of renal arterial disease. *Radiology* 1968;91:881-887.
68. Cragg AH, Smith TP, Thompson BH, et al. Incidental fibromuscular dysplasia in potential renal donors: long-term clinical follow-up. *Radiology* 1989;172:145-147.
69. Davies MG, Saad WE, Peden EK, et al. The long-term outcomes of percutaneous therapy for renal artery fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg* 2008;48:865-871.
70. Birrer M, Do DD, Mahler F, Triller J, Baumgartner I. Treatment of renal artery fibromuscular dysplasia with balloon angioplasty: a prospective follow-up study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:146-152.
71. Barrier P, Julien A, Guillaume C, et al. Technical and clinical results after percutaneous angioplasty in non-medial fibromuscular dysplasia: outcome after endovascular management of unifocal renal artery stenoses in 30 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:270-277.
72. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation* 2011;124:1046-1058.
73. Schlaich MP, Krum H, Sobotka PA, Esler MD. Renal denervation and hypertension. *Am J Hypertens* 2011;24:635-642.
74. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al., for the Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903-1909.
75. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57:911-917.
76. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011;123:1940-1946.

CAPÍTULO 38 Embolia pulmonar y trombosis venosa profunda

Samuel Z. Goldhaber y Gregory Piazza

La *tromboembolia venosa* (TEV), definida como la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), es el tercer trastorno cardiovascular más frecuente, después del infarto de miocardio (IM) y del accidente cerebrovascular.[1] Sin embargo, hasta el pasado decenio, la comunidad de los clínicos cardiovasculares no concebía la TEV como una cuestión de la máxima prioridad. En los últimos tiempos se ha producido un giro espectacular y los especialistas en medicina cardiovascular han acabado aceptando la EP y la TVP como consideraciones esenciales. Así pues, los problemas clínicos asociados a la TEV se remiten, cada vez más, a los cardiólogos, tanto si el enfermo se encuentra ingresado como ambulatorio.

Están surgiendo tratamientos nuevos, por ejemplo anticoagulantes orales novedosos, que se someten a estudio clínico riguroso para la profilaxis y el tratamiento de la TEV. Los principales estudios actuales arrojarán también información original, por ejemplo sobre la importancia de la trombólisis, administrada por vía periférica, a pacientes con una EP submasiva, la utilidad de las pruebas genéticas rápidas para establecer la dosis óptima inicial de la warfarina y la importancia de la terapia farmacomecánica con catéter para los pacientes con una TVP masiva femoral o iliofemoral.

Epidemiología y factores de riesgo

La incidencia de la TEV se eleva de forma brusca a partir de los 60 años en los dos sexos. En 2008, el Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism de EE. UU. se señala que cada año se producen entre 100.000 y 180.000 muertes por EP solo en EE. UU.[2] En este país, la Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE) se compuso de 21.680 participantes con TEV.[3] La incidencia de TEV, estandarizada por edades, alcanzó 1,92 por 1.000 personas-año y la tasa de letalidad a los 28 días llegó al 11% tras el primer episodio tromboembólico. La TEV asociada al cáncer comporta una tasa de letalidad elevada a los 28 días (25%) y la tasa de mortalidad de la EP a los 90 días roza el 15%, superando así la del IM.

En los registros, casi la mitad de los casos de TEV son idiopáticos y no provocados y la otra mitad obedecen a factores de riesgo, tanto ambientales como genéticos. Los factores de riesgo adquiridos son mucho más habituales que las trombofilias hereditarias. La edad avanzada, las neoplasias malignas, la inmovilidad y los traumatismos, operaciones o ingresos recientes representan factores de riesgo sobradamente conocidos. Otros factores de riesgo adquiridos importantes para la TEV son el anticoagulante lúpico, los anticuerpos antifosfolipídicos y los anticuerpos anticardiolipídicos; la TEV constituye un problema serio de salud para las mujeres. Los embarazos, los anticonceptivos orales con estrógenos y el tratamiento de restitución hormonal suponen factores fundamentales de riesgo para la TEV. Entre las mujeres en edad fértil, los anticonceptivos orales siguen representando el factor de riesgo más habitual de la TEV.[4] Una de las vías más curiosas para calcular el riesgo futuro de la TEV consiste en utilizar el nuevo algoritmo QThrombosis (www.QThrombosis.org), basado en la web y creado en el Reino Unido a partir de datos recogidos sistemáticamente en consultas de medicina general.[5] Los detalles se muestran en la tabla 38-1.

Las enfermedades crónicas, como la insuficiencia cardíaca o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y las enfermedades inflamatorias generales como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII),[6] también contribuyen al riesgo de TEV. La proteína C reactiva, marcadora de la inflamación, es un factor independiente de riesgo para la TEV.[7] El síndrome metabólico probablemente también eleva el riesgo de TEV.[8] El consumo de cigarrillos, el sobrepeso y la obesidad y la actividad física representan otros factores modificables de riesgo para la TEV.[9-12]

Los medios publicitan el peligro de los vuelos largos como factor de riesgo para la EP y la TVP. Por eso, la gente suele creer que los viajes prolongados constituyen el único o el más importante factor de riesgo para la TEV. Sin embargo, rara vez los vuelos largos, es decir aquellos con una duración mínima de 4 a 6 h, se consideran el precipitante de la TEV. Tras revisar 14 estudios, se comprobó que el viaje prácticamente triplica el riesgo de TEV y que existe una aparente relación entre duración y respuesta: el riesgo se eleva en un 18% por cada incremento de 2 h en la duración del viaje.[13] En el Registry of Patients with Venous Thromboembolism (RIETE), la TEV asociada al viaje se dio sobre todo en los pacientes que presentaban, como mínimo, uno de estos factores de riesgo: alto índice de masa corporal (IMC), antecedentes de TEV, consumo de hormonas y trombofilia.[14]

El cáncer predispone a la TEV y se considera que los enfermos con cáncer de estómago o de páncreas corren un riesgo altísimo de TEV. El linfoma y los cánceres pulmonares, ginecológicos, vesicales y testiculares acarrean un alto riesgo de TEV. Según un estudio retrospectivo de la Clínica Mayo, el cáncer activo parece asociarse con una TVP del miembro superior, intraabdominal o de ambos miembros inferiores, pero no con EP.[15] Khorona et al.[16] han elaborado un modelo que predice la TEV asociada a la quimioterapia (tabla 38-2).

La influencia genética sobre la TEV se subraya en un estudio epidemiológico de ámbito nacional realizado en Suecia.[17] De entre 45.362 pacientes ingresados con TEV, 2.393 eran hermanos y la razón de incidencia familiar estandarizada llegó a 2,45 en conjunto. El riesgo familiar alcanzó el máximo entre los 10 y los 19 años de vida, con una razón de incidencia estandarizada de 4,77; el riesgo descendió entre los 60 y 69 años de edad hasta una razón de incidencia normalizada de 2,08. La asociación ambiental resultó bastante más débil. Los cónyuges presentaron un riesgo familiar bajo, con una razón de incidencia estandarizada de 1,07. Este estudio subraya la utilidad de obtener los antecedentes familiares (hermanos) como elemento predictivo del riesgo de TEV.

TABLA 38-1 Razón de riesgos instantáneos ajustada por QThrombosis para los modelos finales de la cohorte de derivación (n = 2.314.701)

	Mujeres			*Hombres*		
	EPISODIOS (N)	HR AJUSTADA (IC AL 95%)	VALOR *P*	EPISODIOS (N)	HR AJUSTADA (IC AL 95%)	VALOR *P*
Tabaquismo						
No fumador	4.533	1		3.148	1	
Exfumador	1.689	1,07 (1,01-1,15)	0,03	2.238	1,06 (0,995-1,13)	0,07
Fumador leve	443	1,22 (1,09-1,37)	0,001	618	1,22 (1,09-1,35)	< 0,001
Fumador moderado	558	1,17 (1,05-1,29)	0,003	592	1,37 (1,22-1,52)	< 0,001
Fumador intenso	375	1,34 (1,18-1,52)	< 0,001	562	1,49 (1,33-1,66)	< 0,001
Historia clínica						
Venas varicosas	407	1,4 (1,24-1,58)	< 0,001	172	1,38 (1,18-1,63)	< 0,001
Insuficiencia cardíaca congestiva	206	1,4 (1,2-1,62)	< 0,001	168	1,33 (1,13-1,57)	0,001
Nefropatía crónica	46	1,6 (1,17-2,19)	0,003	62	1,92 (1,5-2,44)	< 0,001
Cualquier cáncer	573	1,85 (1,69-2,03)	< 0,001	505	2,18 (1,97-2,41)	< 0,001
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	360	1,41 (1,24-1,62)	< 0,001	429	1,62 (1,45-1,8)	< 0,001
Enfermedad inflamatoria intestinal	87	1,45 (1,15-1,82)	0,002	94	1,5 (1,18-1,91)	0,001
Ingreso hospitalario en los últimos 6 meses	244	1,86 (1,63-2,14)	< 0,001	209	1,93 (1,64-2,27)	< 0,001
Medicación actual						
Antipsicóticos	187	1,55 (1,32-1,81)	< 0,001	121	1,84 (1,51-2,23)	< 0,001
Tamoxifeno	97	1,48 (1,19-1,84)	< 0,001	NP	NP	NP
Anticonceptivos orales	229	1,33 (1,12-1,58)	0,001	NP	NP	NP
Tratamiento sustitutivo hormonal	447	1,2 (1,08-1,34)	0,001	NP	NP	NP

HR, razón de riesgos instantáneos; *IC*, intervalo de confianza; *NP*, no procede.

TABLA 38-2 Modelo predictivo de Khorana para la tromboembolia venosa asociada a la quimioterapia

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE	ÍNDICE DE RIESGO
Asiento del cáncer primario	
Riesgo altísimo (estómago, páncreas)	2
Riesgo alto (pulmones, linfoma, tumores ginecológicos, vejiga, testículos)	1
Datos de laboratorio	
Recuento plaquetario antes de la quimioterapia ≥ 350 × 10^9/l	1
Hemoglobina < 10 g/dl o uso de factores de crecimiento eritrocítico	1
Recuento leucocítico antes de la quimioterapia > 11 × 10^9/l	1
Índice de masa corporal ≥ 35 kg/m^2	1

ÍNDICE TOTAL	CATEGORÍA DE RIESGO	RIESGO DE TROMBOEMBOLIA VENOSA SINTOMÁTICA
0	Baja	0,3-0,8%
1 o 2	Intermedia	1,8-2%
≥ 3 o más	Alta	6,7-7,7%

Tomado de Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-4907.

Las trombofilias hereditarias se sospechan a menudo entre pacientes con una TEV a edad temprana, varios parientes con TEV, una TEV idiopática o recurrente o abortos espontáneos de repetición. Las principales trombofilias hereditarias son la mutación del factor V de Leiden, la *mutación del gen de protrombina 20210*, y las carencias de la proteína C, la proteína S o la antitrombina. La prevalencia de las trombofilias hereditarias varía según la población, pero los análisis de los estados hipercoagulables deben reservarse para los pacientes con una fuerte sospecha y para los casos en los que el resultado de la evaluación modifica el tratamiento.[18] Ni siquiera las personas con un *factor V de Leiden* homocigoto y/o una *protrombina G20210A* homocigota o los portadores con doble heterocigosis del *factor V de Leiden* y la *protrombina G20210A* muestran un alto riesgo de TEV recurrente.[19]

TABLA 38-3	Análisis multivariable para correlacionar las variables pronósticas con la mortalidad intrahospitalaria en un estudio de hospitales de rehabilitación			
VARIABLE	**CLASIFICACIÓN**	**HR**	**IC AL 95%**	**VALOR *P***
Edad (años)	> 75 frente a ≤ 75	1,8	1,46-2,22	< 0,001
Sexo	Masculino frente a femenino	1,37	1,13-1,66	< 0,01
TEV previas	Sí frente a no	1,1	0,74-1,62	0,64
Índice de Rankin	≥ 4 frente a < 4	3,46	2,2-5,43	< 0,001
Enfermedades	Sí frente a no	0,59	0,32-1,07	0,08
Cirugía reciente	Sí frente a no	0,12	0,06-0,23	< 0,001
Cáncer	Sí frente a no	3,64	3,02-4,39	< 0,001
Tiempo sin profilaxis	Sí frente a no	1,64	1,36-1,98	< 0,001

HR, razón de riesgos instantáneos; *IC*, intervalo de confianza; *TEV*, tromboembolia venosa.

La calidad del tratamiento hospitalario modifica la probabilidad de supervivencia tras una embolia aguda de pulmón y la tasa de muerte entre los enfermos ingresados parece mayor cuando el ingreso ocurre en el fin de semana. Entre los hospitales de la región del nordeste de Italia se revisaron 26.560 casos de EP sucedidos a lo largo de 11 años.[20] Los ingresos durante el fin de semana comportaron tasas de mortalidad intrahospitalaria mayores que los ingresos en días laborables, incluso tras ajustar las características basales como la comorbilidad. La tasa de mortalidad llegó al 28% en los ingresos durante el fin de semana frente al 24,8% en los días laborales.

El eje del estudio de la TEV se ha centrado en los hospitales de asistencia aguda; hay muy pocos estudios sobre la aparición de TVP y EP en los centros de rehabilitación. Por eso, en Italia se efectuó un estudio observacional prospectivo en 24 centros de rehabilitación para establecer la frecuencia de la TEV sintomática durante el ingreso en este tipo de centros, que se extendió a lo largo de una mediana de 26 días.[21] En conjunto, el 2,4% de los 3.039 pacientes sufrieron una TEV sintomática, y la latencia mediana desde el ingreso hasta la TEV en este centro para crónicos alcanzó 13 días. El análisis multivariable reveló que los antecedentes de TEV incrementaban la probabilidad de una nueva TEV en una razón de riesgos instantáneos de 5,67 y que el cáncer confería una razón de riesgos instantáneos de 2,26 para nuevos episodios de TEV. La tasa total de mortalidad intrahospitalaria resultó del 15,1%. La ausencia de profilaxis contra la TEV confirió una razón de riesgos instantáneos para la mortalidad de 1,64 (tabla 38-3).

Fisiopatología y evolución natural

La TVP obedece a una combinación de estados fisiopatológicos de lesión endotelial, estasis e hipercoagulabilidad. Pese a que pueda aparecer trombosis en las venas profundas del miembro superior y en la pelvis, el lugar más habitual son las venas profundas de los miembros inferiores. Los trombos suelen originarse en el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores y de la pelvis, embolizan a través de la vena cava inferior (VCI) y de las cavidades derechas del corazón y obstruyen el árbol arterial pulmonar, causando alteraciones hemodinámicas y del intercambio gaseoso.[22] La TVP también puede producir una embolia paradójica en la circulación arterial.[23]

La obstrucción física directa de las arterias pulmonares, además de la hipoxemia y la liberación de potentes vasoconstrictores arteriales pulmonares, incrementan las resistencias vasculares pulmonares y la poscarga del ventrículo derecho (VD).[24] La sobrecarga aguda de presión de este ventrículo puede explicar la hipocinesia y dilatación del VD, la insuficiencia tricuspídea y, en última instancia, la insuficiencia cardíaca derecha. Los pacientes con una embolia aguda de pulmón e insuficiencia ventricular derecha se descompensan en ocasiones y presentan hipotensión generalizada, shock cardiógeno y parada cardíaca. El incremento de la presión diastólica motiva la desviación del tabique interventricular hacia el ventrículo izquierdo (VI), lo cual altera la precarga ventricular izquierda. La sobrecarga de presión del VD también puede incrementar la tensión parietal y la isquemia, al acentuar la demanda miocárdica de oxígeno y limitar, al mismo tiempo, su aporte

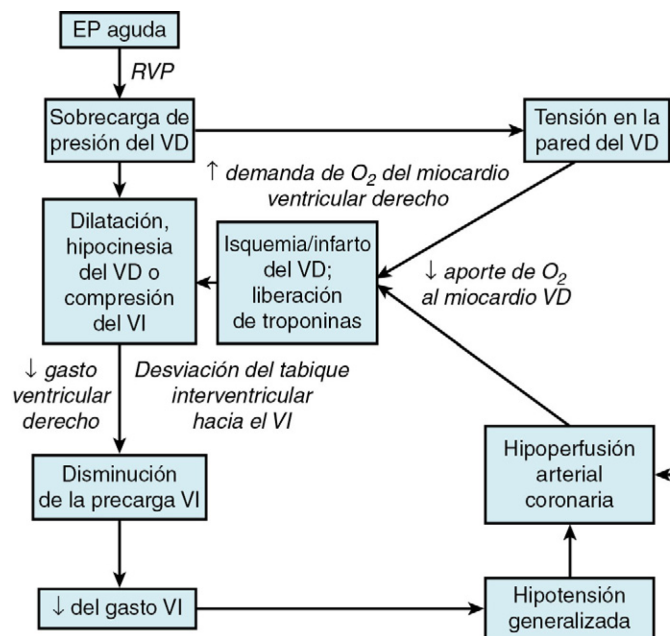


FIGURA 38-1 Fisiopatología de la disfunción del ventrículo derecho *(VD)* secundaria a la embolia pulmonar *(EP)* aguda. *RVP,* resistencias vasculares pulmonares; *VI,* ventrículo izquierdo.

(fig. 38-1). El desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno al miocardio, motivado por la sobrecarga de presión, puede ocasionar un infarto del VD. Las alteraciones en el intercambio gaseoso de los enfermos con una embolia aguda de pulmón suelen obedecer a una combinación del desequilibrio entre ventilación y perfusión, aumento del espacio muerto total y cortocircuito de derecha a izquierda.

La TVP es causa de complicaciones tardías, como el síndrome postrombótico de los miembros inferiores, en un 25 a un 50% de los casos de TEV.[25] Estas complicaciones abarcan las molestias crónicas en la pantorrilla, sobre todo al levantarse, y las alteraciones con pigmentación parduzca de la piel, sobre todo el maléolo interno. Rara vez se produce una úlcera que precisa la colocación quirúrgica de un injerto de piel. El síndrome postrombótico no pone en peligro la vida, pero merma notablemente la calidad de vida y motiva un aumento de los costes de la atención sanitaria de estos pacientes. Algunos enfermos con síndrome postrombótico grave se ven obligados a dejar de trabajar por su discapacidad. Además, no existe ninguna cura específica de esta complicación de la TEV. Los factores principales de riesgo para el síndrome postrombótico son la persistencia de síntomas en los miembros inferiores 1 mes después de la TVP aguda, una TVP extensa, una TVP ipsolateral recidivante, la obesidad y la edad avanzada. Es posible que una dosis subterapéutica inicial de los anticoagulantes orales administrados para tratar la TVP se relacione con la aparición de un síndrome postrombótico.

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica[26] se da del 2 al 4% de los pacientes con EP. Este trastorno suele ocasionar disnea, inicialmente de esfuerzo y finalmente de reposo. Aparece una obstrucción macrovascular persistente y vasoconstricción y se establece una arteriopatía de pequeños vasos caracterizada por hipertrofia de la media, proliferación de la íntima y trombosis microvascular. Los enfermos sufren una hipertensión progresiva e insuficiencia cardíaca derecha, que puede resultar mortal. En general, los enfermos que acuden al médico tienen más de 40 años, pero a veces el diagnóstico pasa desapercibido porque muchos enfermos no recuerdan ningún antecedente de EP con manifestaciones clínicas. El mecanismo habitual de muerte es la parada cardíaca súbita durante el esfuerzo.

Diagnóstico

Trombosis venosa profunda

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los pacientes con una TVP de los miembros inferiores pueden referir calambres o tirones en la pantorrilla o en el muslo, que empeoran con la deambulación. En la exploración física se aprecia calor, edema, eritema y dolor durante la palpación del miembro. La TVP también

puede darse en los miembros superiores, sobre todo cuando se colocan catéteres venosos centrales de forma prolongada o existe un síndrome de obstrucción del estrecho torácico superior. La TVP del miembro superior también es una complicación conocida de la implantación de marcapasos y desfibriladores cardíacos.

Estudios de la verosimilitud clínica

El índice de TVP[27] de Wells es el instrumento clínico más conocido para valorar la probabilidad de una TVP sospechada por la clínica. Se trata de un sistema directo de calificación con un máximo de ocho puntos; se asigna un punto por: 1) cáncer; 2) parálisis o férula de escayola reciente; 3) reposo en cama de más de 3 días o cirugía en las 4 semanas anteriores; 4) dolor con la palpación de las venas profundas; 5) tumefacción de todo el miembro inferior; 6) tamaño de la pantorrilla afectada mayor (discrepancia en el diámetro de más de 3 cm) con respecto a la no afectada; 7) edema foveolar en el lado afectado, y 8) venas superficiales dilatadas. Se restan dos puntos si se dispone de un diagnóstico alternativo con una probabilidad, como mínimo, equivalente a la de la TVP. La probabilidad resulta baja si la puntuación es nula, intermedia si se alcanzan uno o dos puntos, y alta si se obtienen tres o más puntos.

Pruebas de laboratorio

El dímero D plasmático es un producto de degradación de la fibrina entrecruzada y un marcador inespecífico de la fibrinólisis endógena. Se eleva en la TEV y en muchas otras enfermedades y trastornos generales, como los IM, la insuficiencia cardíaca, las infecciones, la cirugía y el embarazo. El estudio de los pacientes ambulatorios o de los pacientes que acuden al servicio de urgencias con sospecha de TEV es la indicación más útil para determinar el dímero D, ya que muchos enfermos ingresados presentan una elevación como consecuencia de otros estados. La máxima precisión, cuando se sospecha una TVP, se obtiene combinando el análisis del dímero D con la medición de la probabilidad clínica. Si la probabilidad clínica es baja o intermedia, un resultado negativo de los dímeros D permite descartar el diagnóstico de TVP sin recurrir a nuevas pruebas, como la ecografía. Si la sospecha clínica de TVP es intermedia o alta, suele exigirse la ampliación del estudio aunque el resultado del dímero D sea negativo.[28] La probabilidad clínica intermedia constituye una «zona gris» en lo que respecta a un resultado negativo de los dímeros D como prueba suficiente para descartar la TVP. En Europa se tiende a utilizar el dímero D como prueba de cribado antes de solicitar una ecografía venosa para pacientes con una probabilidad clínica intermedia. En EE. UU., la tendencia dicta recurrir directamente a la ecografía venosa si se sospecha una TVP de un paciente con una probabilidad clínica intermedia. No se debe solicitar el análisis de dímeros D de un paciente con una probabilidad clínica alta, sino que se aplicará el estudio de imagen para detectar la TEV.

Estudio de imagen

La ecografía venosa es la prueba inicial de imagen preferida ante la sospecha de TVP en una extremidad inferior o superior. La imposibilidad para comprimir una vena resulta diagnóstica de la TVP (fig. 38-2). Ciertas limitaciones anatómicas restringen el estudio ecográfico de las venas de la pelvis y de las venas del miembro superior proximales a la clavícula.

Entre las modalidades alternativas de imagen, cuando se sospecha una TVP, se encuentran la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la flebografía de contraste. Estas técnicas suelen reservarse para visualizar segmentos venosos que no se evalúan adecuadamente en una ecografía venosa.

Algoritmo diagnóstico global

El algoritmo global para el estudio de una posible TVP combina la probabilidad clínica con el análisis de los dímeros D y un estudio no invasivo de imagen, si procede (fig. 38-3). La flebografía de contraste casi nunca se precisa para diagnosticar la TVP.

Embolia pulmonar

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica de la EP aguda varía mucho. La disnea sin una causa evidente constituye el síntoma más habitual. La disnea intensa, la cianosis o el síncope hacen pensar en una EP masiva, mientras que el dolor pleurítico, la tos o la hemoptisis pueden denotar una EP periférica más pequeña. En la exploración física, el signo más común es la taquipnea. Los enfermos con una EP también pueden manifestar signos de insuficiencia ventricular derecha, como taquicardia, distensión venosa yugular, insuficiencia tricuspídea y una acentuación del tono de cierre de la válvula pulmonar (2P).

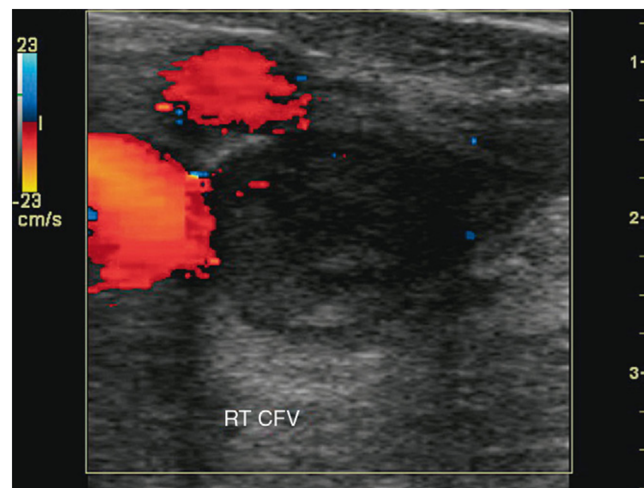


FIGURA 38-2 Doppler en color de la ausencia de flujo sanguíneo en la vena femoral primitiva derecha *(RT CFV, flecha)*, compatible con el diagnóstico de trombosis venosa profunda de una mujer de 35 años que acudió a la consulta, con un embarazo de 38 semanas y edema y dolor en el miembro inferior derecho.

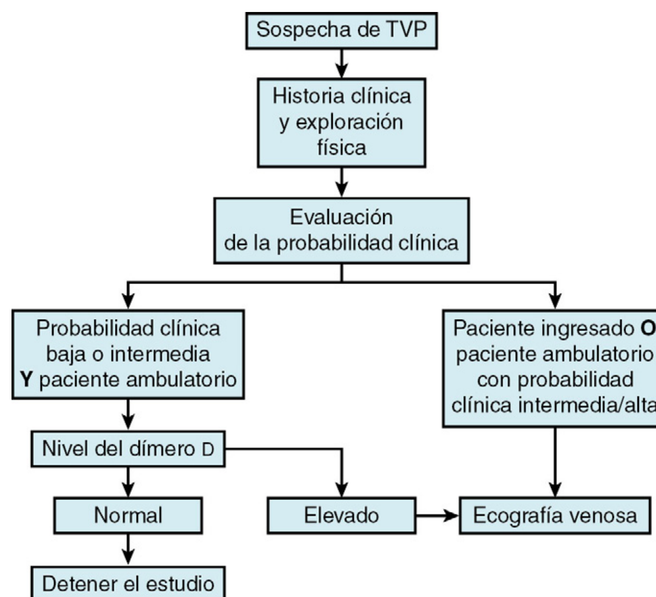


FIGURA 38-3 Algoritmo diagnóstico global para el estudio de una posible trombosis venosa profunda *(TVP)*.

Para examinar la verosimilitud clínica de la EP suele recurrirse a cuatro reglas: 1) la regla de Wells;[29] 2) el índice revisado de Ginebra;[30] 3) la regla simplificada de Wells,[31] y 4) el índice revisado y simplificado de Ginebra. De estas cuatro reglas, la de Wells y el índice revisado de Ginebra son las dos más populares y más empleadas (tabla 38-4). Según un estudio prospectivo de cohortes, sobre 807 casos consecutivos de posible EP aguda, las cuatro reglas clínicas arrojaron un rendimiento parecido para descartar la EP aguda, si se combinaban con un resultado normal de los dímeros D.[32]

Análisis de laboratorio

El análisis del dímero D ayuda, sobre todo, cuando un paciente con una probable EP acude a la policlínica o al servicio de urgencias. Dado su valor predictivo negativo alto, el análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) del dímero D sirve para descartar una EP de enfermos ambulatorios con una probabilidad baja o moderada antes del análisis, sin necesidad de añadir pruebas más costosas. Si el enfermo está ingresado, se puede pasar directamente al estudio de imagen como prueba inicial de la EP, ya que muchos de estos enfermos presentarán cifras elevadas de dímero D como consecuencia de la comorbilidad.[33]

TABLA 38-4 Reglas de decisión clínica para medir la probabilidad de embolia pulmonar

REGLA DE DECISIÓN CLÍNICA	Puntos: VERSIÓN ORIGINAL	Puntos: VERSIÓN SIMPLIFICADA
Regla de Wells		
Embolia pulmonar o trombosis venosa profunda previas	1,5	1
Frecuencia cardíaca > 100 lpm	1,5	1
Cirugía o inmovilización en las últimas 4 semanas	1,5	1
Hemoptisis	1	1
Cáncer activo	1	1
Signos clínicos de trombosis venosa profunda	3	1
Otros diagnósticos menos probables que la embolia pulmonar	3	1
Probabilidad clínica		
Embolia pulmonar poco probable	≤ 4	≤ 1
Embolia pulmonar probable	> 4	> 1
Índice revisado de Ginebra		
Trombosis venosa profunda o embolia pulmonar previas	3	1
Frecuencia cardíaca		
75 a 94 lpm	3	1
≥ 95 lpm	5	2
Cirugía o fractura en los últimos 30 días	2	1
Hemoptisis	2	1
Cáncer activo	2	1
Dolor unilateral en el miembro inferior	3	1
Dolor con la palpación venosa profunda del miembro inferior y edema unilateral	4	1
Edad > 65 años	1	1
Probabilidad clínica		
Embolia pulmonar poco probable	≤ 5	≤ 2
Embolia pulmonar probable	> 5	> 2

Electrocardiograma

El electrocardiograma (ECG) puede mostrar datos de sobrecarga ventricular derecha secundaria a la EP, por ejemplo bloqueo de rama derecha o inversión de la onda T en las derivaciones V1 a V4. A veces, el ECG es completamente normal. En muchas ocasiones, la única anomalía resulta inespecífica, por ejemplo una taquicardia sinusal; no obstante, el ECG puede revelar otros diagnósticos, como un IM, pericarditis y taponamiento cardíaco.

Radiografía de tórax

Como el ECG, la radiografía de tórax puede denotar otros diagnósticos, como neumonía o neumotórax. Una radiografía de tórax normal o casi normal de un paciente con disnea o hipoxemia, por lo demás inexplicables, obliga a sospechar una EP. La mayoría de los enfermos con EP presentan anomalías, por ejemplo cardiomegalia o derrame pleural, en la radiografía.

Tomografía computarizada de tórax para el diagnóstico y la estratificación del riesgo

La TC de tórax con realce por contraste se ha convertido en la técnica dominante para el diagnóstico por imagen de una posible EP (fig. 38-4).[34] La angiografía por TC de tórax se puede combinar con una flebografía por TC para buscar la fuente de la EP, pero se trata de una técnica de escaso rendimiento que no suele justificar la mayor exposición radiactiva ni el coste.[35] La resolución de los modernos escáneres de TC es excelente y facilita la detección de embolias pulmonares de apenas 1 mm; se sigue ignorado si una EP subsegmentaria, diminuta y aislada reviste importancia clínica.[36] Se ha prestado cada vez más atención a técnicas que minimicen y reduzcan la dosis radiactiva. Así, los protectores torácicos para las mujeres reducen considerablemente la exposición radiactiva.[37]

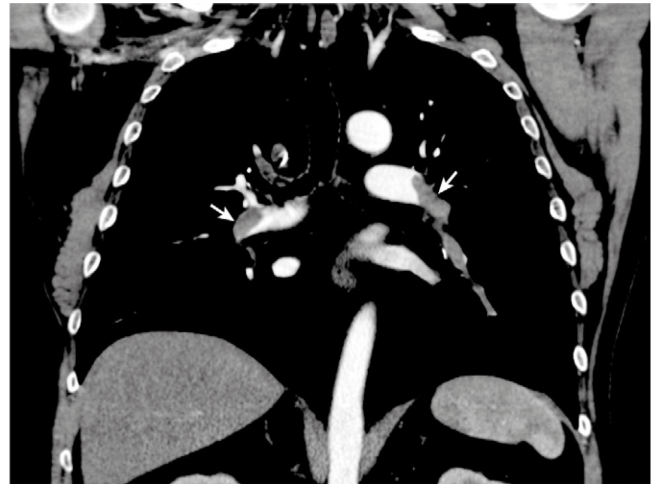


FIGURA 38-4 Tomografía computarizada del tórax, realzada con contraste, de un hombre de 60 años con disnea y dolor torácico agudos, donde se aprecian émbolos bilaterales en los troncos arteriales pulmonares *(flechas).*

Una vez detectada la EP en la TC de tórax, esta prueba permite evaluar si el VD está agrandado, lo que predice una mala evolución clínica. La detección del *agrandamiento ventricular derecho* en la TC de tórax, definida como una razón entre los diámetros de los ventrículos derecho e izquierdo superior a 0,9, predice una mortalidad aumentada a los 30 días.[38] La TC de tórax resulta particularmente útil porque estas razones se adquieren durante el estudio diagnóstico inicial y no se precisa ninguna visualización adicional (fig. 38-5). En un estudio multicéntrico de 457 pacientes, 303 mostraban un VD agrandado en la TC de tórax. Dentro del hospital murieron o sufrieron un deterioro clínico 44 pacientes con agrandamiento del VD y 8 sin él (14,5 frente a 5,2%, respectivamente; $P < 0{,}004$).[39]

La medición de la razón entre las dimensiones de los ventrículos derecho e izquierdo en la TC de tórax representa un método indirecto para examinar la razón entre los volúmenes de ambos. El *software* de la TC permite analizar volúmenes tridimensionales (3D) de los ventrículos derecho e izquierdo, para lo que hay que dibujar manualmente los contornos endocárdicos en los cortes transversales con las expansiones mínima y máxima de los ventrículos. Según un estudio de 260 pacientes con EP, que se sometieron a medición del volumen 3D, 57 (22%) mostraron una evolución adversa, incluidos 20 (7,7%) que fallecieron. En este estudio, la medición del volumen ventricular 3D predijo la muerte prematura de pacientes con embolia aguda de pulmón, independientemente de los factores de riesgo clínico y de la comorbilidad.[40]

Ecocardiografía para el diagnóstico y la estratificación del riesgo

Pese a su falta de sensibilidad diagnóstica, la ecocardiografía transtorácica (ETT) detecta de manera extraordinaria la disfunción ventricular derecha en caso de sobrecarga de presión y ayuda a estratificar a los pacientes con una embolia aguda de pulmón confirmada (fig. 38-6). La ecocardiografía sigue siendo la técnica de imagen preferida para detectar la disfunción ventricular derecha en el seno de la EP y reconocer los casos de EP submasiva. La ecografía está indicada ante todo paciente con una EP aguda y manifestaciones clínicas de insuficiencia ventricular derecha, elevación de los biomarcadores cardíacos o descompensación clínica inexplicable. Los signos ecocardiográficos característicos de la EP submasiva son la dilatación e hipocinesia del VD, el aplanamiento septal interventricular y el movimiento paradójico hacia el VI, un perfil anómalo del flujo transmitral (Doppler) (representado por una mayor contribución de la onda A, en relación con la E, a la diástole del VI), la regurgitación tricuspídea, una hipertensión pulmonar detectada por una velocidad máxima del chorro regurgitante tricuspídeo superior a 2,6 m/s y la pérdida del colapso inspiratorio de la vena cava inferior. El hallazgo de hipocinesia intensa de la pared libre y la preservación apical (signo de McConnell) son específicos de la EP aguda. En un estudio sobre 141 pacientes con EP se correlacionaron los valores de troponina I y los datos ecocardiográficos con la mortalidad a los 30 días. Los

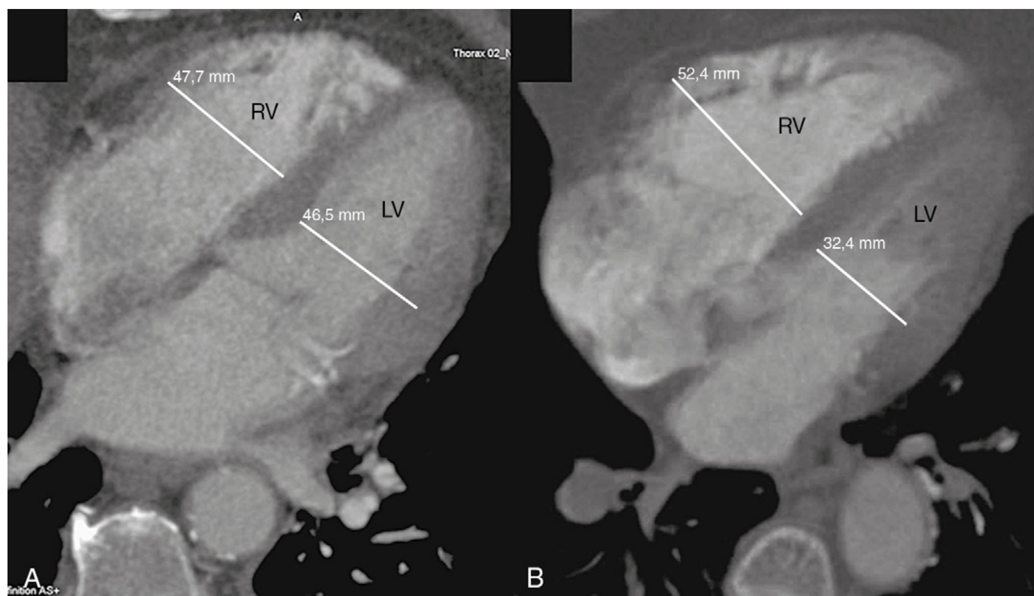


FIGURA 38-5 **A.** Tomografía computarizada (TC) de tórax, realzada con contraste, de una mujer de 52 años con embolia pulmonar aguda, en la que se aprecia un aumento de la razón entre los diámetros del ventrículo derecho *(RV)* e izquierdo *(LV)* (1; razón normal = ≤ 0,9). **B.** TC de tórax realzada con contraste de un hombre de 64 años con embolia pulmonar aguda y agrandamiento llamativo del ventrículo derecho (razón entre los diámetros de los ventrículos derecho e izquierdo = 1,6).

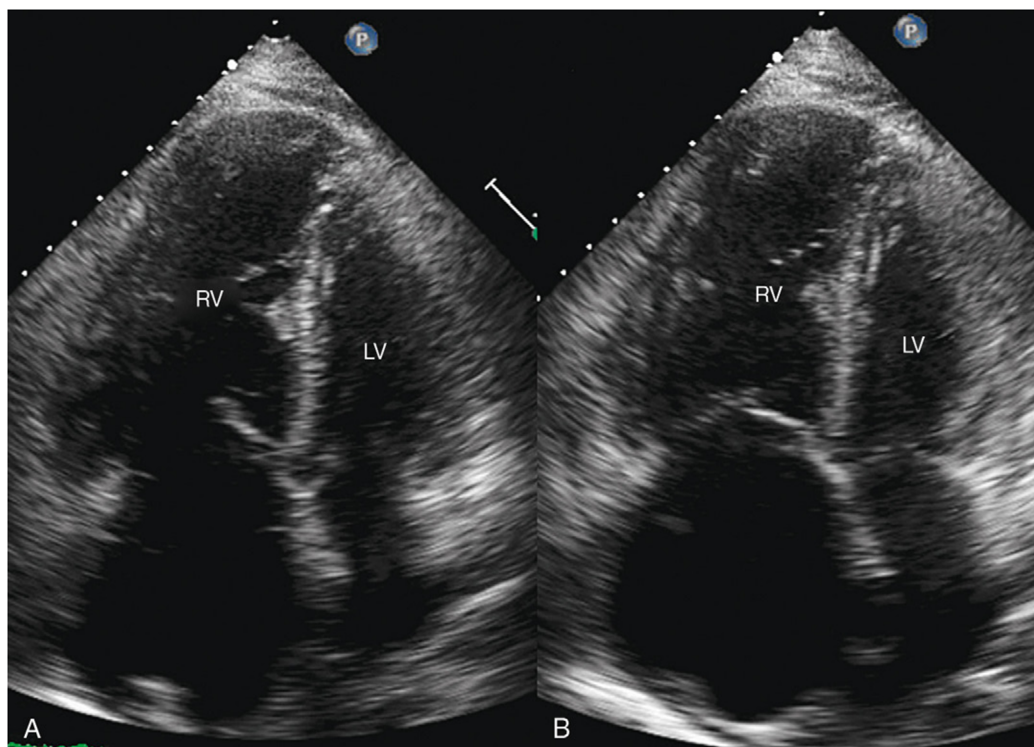


FIGURA 38-6 **A.** Ecocardiograma transtorácico en la visión apical de cuatro cavidades, de un hombre de 45 años con cáncer de colon y embolia pulmonar aguda, que muestra una dilación diastólica importante del ventrículo derecho *(RV)* en comparación con el izquierdo *(LV)*. **B.** Durante la sístole se advierte un descenso mínimo de la cavidad ventricular derecha, compatible con hipocinesia grave.

pacientes con elevación de la troponina y un VD agrandado corrieron un riesgo significativamente mayor de muerte tras la EP que aquellos con solo uno o ninguno de los marcadores pronósticos adversos.[41] La ecocardiografía transesofágica (ETE) puede ayudar al diagnóstico de la embolia proximal de pulmón, sobre todo de los pacientes en estado crítico que no pueden ser transportados de manera segura.

Gammagrafía pulmonar

La gammagrafía de ventilación y perfusión pulmonares suele obtenerse solo en casos de afectación renal importante, anafilaxia con la administración intravenosa (i.v.) de un contraste yodado o entre mujeres embarazadas. Una gammagrafía de alta probabilidad, en el seno de una sospecha clínica moderada o alta, garantiza virtualmente el diagnóstico, y una gammagrafía normal lo descarta. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan gammagrafías no diagnósticas.

Resonancia magnética

En el Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) III, la angiografía por RM mostró una sensibilidad baja para la detección de la EP,[42] y la RM resultó técnicamente inadecuada en el 25% de los 371 estudios realizados. Si se incluyen los estudios técnicamente inadecuados, en PIOPED III solo se reconocieron el 57% de las embolias pulmonares (59 de 104) con la RM; así pues, hasta que no ocurran mejoras tecnológicas, la RM carece de utilidad en el diagnóstico de

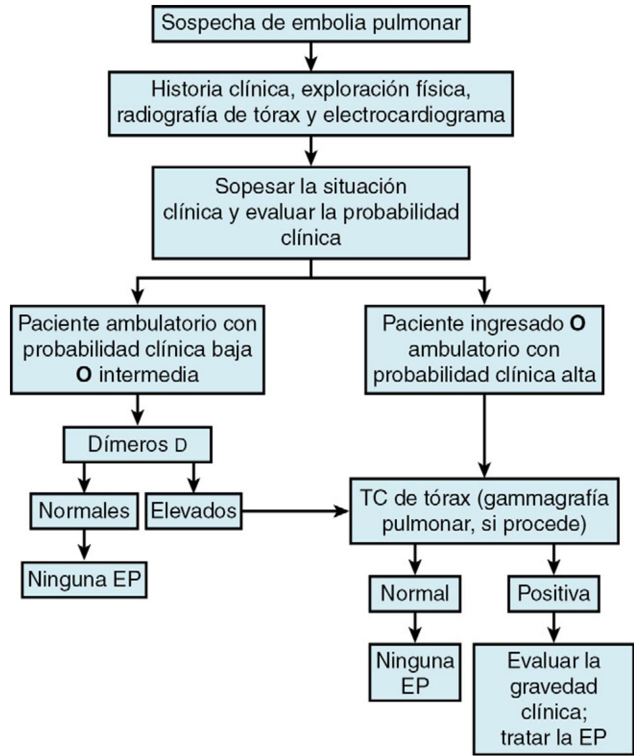


FIGURA 38-7 Algoritmo diagnóstico integrado para los pacientes con una probable embolia pulmonar *(EP)*. *TC,* tomografía computarizada.

la EP, salvo que se sospeche una embolia masiva y no se disponga de ninguna otra modalidad para el estudio de imagen.

Algoritmo diagnóstico global

Los algoritmos diagnósticos que integran el examen de la probabilidad clínica con el uso adecuado del dímero D y los estudios de imagen permiten tomar decisiones terapéuticas eficientes y seguras en la mayoría de los casos con sospecha de EP (fig. 38-7).[43] Al parecer, se puede efectuar un estudio diagnóstico totalmente no invasivo de casi todos los enfermos con posible EP.[44] La angiografía pulmonar invasiva con contraste se reserva para los enfermos con EP que precisen, en principio, una intervención farmacomecánica asistida con catéter.

ESTRATIFICACIÓN GLOBAL DEL RIESGO DE EMBOLIA PULMONAR

La American Heart Association (AHA) emitió una declaración científica extensa sobre la TEV y aportó definiciones de EP masiva y submasiva. La *EP masiva* se define como una hipotensión sostenida, en concreto, un valor reducido de presión arterial no motivado por otras causas, por ejemplo una presión sistólica inferior a 90 mmHg durante al menos 15 min o una presión arterial baja que requiere soporte inótropo; o una bradicardia sin pulsos o profunda y persistente (frecuencia cardíaca < 40 lpm) con signos o síntomas de shock. La *EP submasiva* se define como aquella que cursa con disfunción ventricular derecha o necrosis miocárdica sin hipotensión.[45]

Pese a que la presentación clínica de la inestabilidad hemodinámica separa la EP masiva de la no masiva, para detectar a los enfermos normotensos con una EP submasiva es necesario detectar una disfunción del VD. La disfunción ventricular derecha de los enfermos con EP se ha asociado con una mayor mortalidad a los 30 días y riesgo de recidiva de la TEV.[24] Las herramientas para detectar la disfunción ventricular derecha más importantes son la exploración física, el ECG, los biomarcadores cardíacos, la TC de tórax y la ecocardiografía (fig. 38-8).

El hallazgo de insuficiencia ventricular derecha y los signos ECG de sobrecarga de este ventrículo constituyen indicadores rápidos y baratos de una EP submasiva. Las elevaciones de los biomarcadores cardíacos –entre otros, troponina, péptido natriurético cerebral (BNP) y proteína cardíaca de unión a los ácidos grasos (H-FABP)– se asocian a disfunción del VD y denotan los casos de EP submasiva.[46] Al parecer, los análisis ultrasensibles de la troponina T –no aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. pero sí disponibles en Europa– pueden mejorar la es-

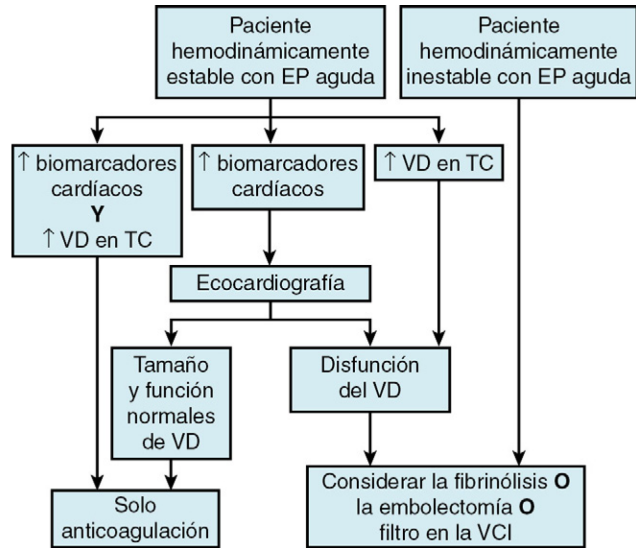


FIGURA 38-8 Algoritmo para la estratificación del riesgo de pacientes con embolia pulmonar *(EP)* aguda. *TC,* tomografía computarizada; *VCI,* vena cava inferior; *VD,* ventrículo derecho.

TABLA 38-5 Índice simplificado de gravedad de la embolia pulmonar

VARIABLE	PUNTOS*
Edad > 80 años	1
Historia de cáncer	1
Historia de enfermedad cardiopulmonar crónica	1
Frecuencia cardíaca ≥ 110 lpm	1
Presión arterial diastólica < 100 mmHg	1
Saturación arterial de oxihemoglobina (SaO_2) < 90%	1

*La puntuación total se obtiene sumando los puntos; la puntuación de cero indica un riesgo bajo y la puntuación de 1 o más, un riesgo alto.

tratificación del riesgo de EP, en comparación con las determinaciones convencionales de la troponina T.[47] Para la evaluación clínica se usan tanto el índice simplificado de gravedad de la EP (tabla 38-5) como el modelo pronóstico de la European Society of Cardiology (tabla 38-6), que predicen satisfactoriamente la mortalidad a los 30 días de una EP aguda.[48]

Tratamiento

Espectro de la enfermedad: trombosis venosa superficial, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar

La trombosis venosa superficial puede ocasionar una TVP. En un estudio prospectivo y transversal de cohortes se reconoció a 844 pacientes que habían acudido de forma consecutiva con una trombosis venosa superficial sintomática de, al menos, 5 cm en la ecografía de compresión. En el momento del diagnóstico, 210 pacientes (25%) también mostraban una TVP o una EP sintomática. De los 586 enfermos con trombosis venosa superficial sin TEV, que se sometieron a seguimiento posterior durante 3 meses, 58 (10,2%) sufrieron complicaciones tromboembólicas, incluidos 46 (8,3%) con una TEV sintomática.[49]

En un estudio aleatorizado de 3.002 pacientes con trombosis venosa superficial se comparó el fondaparinux (2,5 mg al día durante 45 días) con un placebo. La variable principal de eficacia se basó en una combinación de muerte, TEV sintomática o extensión/recidiva de la trombosis venosa superficial. La variable principal se dio en 13 (0,9%) miembros del grupo de fondaparinux, frente a 88 (5,9%) del grupo placebo ($P < 0{,}001$). La TEV sintomática ocurrió en el 0,2% del grupo de fondaparinux frente al 1,3% del grupo placebo; así pues, se necesitaría tratar a 88 pacientes para prevenir una EP o TVP.[50]

La TVP abarca un amplio espectro de enfermedad, incluida la flegmasía cerúlea dolorosa y la TVP iliofemoral, femoral, poplítea, aislada de la pantorrilla y del miembro superior. La flegmasía cerúlea dolorosa y

TABLA 38-6 Modelo pronóstico de la European Society of Cardiology

RIESGO DE MORTALIDAD PREMATURA RELACIONADA CON LA EP	*Marcadores de riesgo*		
	CLÍNICOS (SHOCK O HIPOTENSIÓN)	DISFUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA	LESIÓN MIOCÁRDICA
Alto (>15%)	+	+	+
Intermedio (3-15%)	–	+	±
Bajo (<1%)	–	–	±

Modificado de Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines I the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart* J 2008;29:2296-2315.

la TVP iliofemoral pueden ocasionar un síndrome postrombótico si no se aplica tratamiento avanzado, del tipo de fibrinólisis o trombectomía. Todavía se ignora si la TVP femoral requiere tratamiento avanzado para prevenir el síndrome postrombótico. El síndrome de la vena cava superior puede complicar la TVP del miembro superior en el seno de cuerpos extraños venosos crónicos implantados, como electrodos de marcapasos o desfibriladores. Los pacientes con una TVP de los miembros inferiores precisan tratamiento con medias de compresión gradual, regulando la presión debajo de la rodilla entre 30 y 40 mmHg para reducir el riesgo de síndrome postrombótico.[51]

La EP aguda consta de una serie de síndromes clínicos, como la EP masiva, la EP submasiva, y la EP con una presión arterial normal y función preservada del VD. El término *EP masiva* describe el estado de un subgrupo de pacientes con EP que acuden con síncope, hipotensión, shock cardiógeno o parada cardíaca. Los pacientes normotensos con una EP aguda y signos de disfunción ventricular derecha sufren una EP submasiva y corren más riesgo de episodios adversos y mortalidad prematura.[46] El *síndrome de infarto pulmonar* es un estado en el que el paciente suele acudir al médico por una pleuresía dolorosa y muestra un infiltrado en cuña en la radiografía o en la TC de tórax. Este síndrome es consecuencia de la embolización distal. Aunque resulte difícil lograr un control adecuado del dolor, en general el síndrome posee un pronóstico favorable.

Anticoagulación

La anticoagulación es la base del tratamiento de la TEV, al margen de que se busquen además tratamientos avanzados. El arsenal terapéutico contemporáneo (cuadro 38-1) abarca la heparina no fraccionada, las heparinas de bajo peso molecular, el fondaparinux, la warfarina y los inhibidores directos del factor Xa o IIa.

HEPARINA NO FRACCIONADA

Los pacientes con TEV, en particular con EP pero también con TVP iliofemoral, pueden mostrar inestabilidad clínica, por lo que, en principio, son aspirantes a la anticoagulación inmediata con heparina no fraccionada (HNF) i.v., que se puede suspender y revertir con rapidez; la HNF se prefiere, por tanto, para los pacientes que podrían recibir después un tratamiento avanzado de la tromboembolia, por ejemplo fibrinolíticos, intervenciones con catéter, cirugía o colocación de un filtro en la VCI. La HNF se administra en bolo, seguido de la infusión continua, que se ajusta hasta el valor recomendado del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), que es de dos a tres veces el límite alto de la normalidad o de 60 a 80 s aproximadamente. La dosis inicial habitual de HNF para los pacientes con una función hepática conservada consiste en un bolo de 80 U/kg seguido de la infusión i.v. continua de 18 U/kg/h.

Trombocitopenia inducida por la heparina

La trombocitopenia inducida por la heparina (TIH) ocurre cuando los anticuerpos activadores de las plaquetas y dependientes de la heparina reconocen el factor plaquetario 4 (PF4) ligado a la heparina. La TIH causa más veces TEV que trombosis arterial. La inmunoglobulina G patológica activa las plaquetas a través de los receptores Fc, con lo que se liberan micropartículas generadoras de trombina. El recuento plaquetario desciende de 5 a 10 días después de empezar con la heparina, y habitualmente lo hace hasta menos de la mitad del valor plaquetario basal (en general, dentro de un margen de 40.000 a 70.000). Los factores de riesgo para la TIH son una exposición prolongada a la heparina (en comparación con la breve); la administración i.v. en lugar de subcutánea, la exposición a heparina; el uso de HNF en lugar de una heparina de bajo peso molecular (HBPM); la cirugía, sobre todo la cardíaca, y el sexo femenino,

Cuadro 38-1 Anticoagulación para los pacientes con tromboembolia venosa

Anticoagulantes por vía parenteral (tratamiento inicial)

Heparina no fraccionada: ideal para los pacientes inestables o con un pronóstico desfavorable por el control sencillo de la anticoagulación (activación/desactivación) en el caso de que se precise trombólisis o embolectomía

Heparina de bajo peso molecular: ideal para pacientes estables con buen pronóstico, si no se plantea un tratamiento avanzado

Fondaparinux: ideal para pacientes estables con un buen pronóstico; se utiliza al margen de la indicación aprobada para tratar a pacientes estables con TIH confirmada o sospechada

Argatrobán: ideal para pacientes con nefropatía y TIH confirmada o sospechada

Lepirudina/bivalirudina: ideal para pacientes con hepatopatía y TIH confirmada o sospechada

Anticoagulantes orales

Warfarina: el único preparado aprobado por la FDA para la anticoagulación oral en caso de embolia pulmonar y trombosis venosa profunda

Dabigatrán: no aprobado por la FDA para tratar la TEV

Rivaroxabán: no aprobado por la FDA para tratar la TEV

Apixabán: no aprobado por la FDA para tratar la TEV

FDA, Food and Drug Administration; *TEV,* tromboembolia venosa; *TIH,* trombocitopenia inducida por la heparina; *TVP,* trombosis venosa profunda.

sobre todo si se utilizan dosis profilácticas de heparina.[52] El análisis ELISA cuantifica los anticuerpos anti-PF4/heparina. Se incuba el plasma en un micropocillo recubierto de PF4/heparina. Los valores de los anticuerpos se miden en unidades de densidad óptica (DO). Cuanto más elevada es la DO, más probable resulta el diagnóstico de TIH con trombosis y más verosímil parece el diagnóstico de EP aguda (fig. 38-9).[53] Curiosamente, los casos con anticuerpos patógenos activadores de las plaquetas, indicativos de TIH, comprenden un pequeño subgrupo de aquellos que muestran una respuesta inmunitaria anti-PF4/heparina. La detección dispersa de anticuerpos anti-PF4/heparina con la prueba ELISA comercializada ha fomentado un sobrediagnóstico.[54] La FDA ha aprobado tres inhibidores directos de la trombina para combatir la TIH o posible TIH y todos se administran en infusión i.v. continua y su dosis se ajusta según el TTPa; el valor recomendado de TTP suele oscilar entre 60 y 80 s. Todos aumentan el índice internacional normalizado (INR), lo que dificulta más el análisis de la dosis adecuada de warfarina, puesto que el INR disminuye una vez retirados estos preparados. El argatrobán se metaboliza en el hígado y es preferible administrarlo a los nefrópatas; la lepirudina y la bivalirudina se metabolizan en los riñones y lo mejor es que lo tomen los hepatópatas. La bivalirudina solo está aprobada por la FDA para su uso por pacientes que se sometan a cateterismo cardíaco o una intervención coronaria percutánea; sin embargo, a menudo se utiliza al margen de las indicaciones aprobadas ante enfermos postrados con TIH o sospecha de TIH, si bien la dosis ha de ajustarse a la baja en los nefrópatas.

HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

La HBPM está especialmente indicada para el tratamiento anticoagulante inicial de los pacientes con un pronóstico excelente en una situación clínica aparentemente estable, con una función ventricular derecha normal o casi normal y sin elevación de las troponinas. La HBPM se dosifica según el peso y se administra por vía subcutánea; no precisa ajuste sistemático de la dosis ni análisis periódicos de laboratorio. La HBPM posee una seguridad y eficacia, como mínimo, similares a las de la HNF para la anticoagulación inmediata y la transición a la anticoagulación oral después de una tromboembolia aguda. A diferencia de

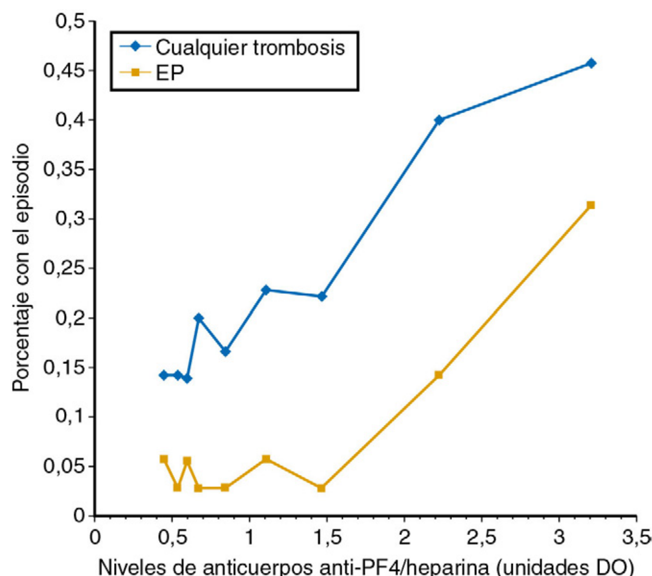


FIGURA 38-9 Asociación entre los anticuerpos contra el factor 4 plaquetario *(PF4)*/heparina y la trombosis arterial o venosa, así como la embolia pulmonar *(EP)*. Se muestra el porcentaje con cualquier tipo de trombosis a los 30 días o el porcentaje con embolia pulmonar en función del nivel de anticuerpos anti-PF4/heparina. Los incrementos de los anticuerpos anti-PF4/heparina se asociaron de manera significativa a un porcentaje mayor de cualquier trombosis y de embolia pulmonar a los 30 días.

la HNF, que se elimina fundamentalmente por el hígado, las HBPM se excretan por los riñones.

Los pacientes con cáncer y TEV corren un alto riesgo de recidiva de la TEV, sobre todo si se les anticoagula con warfarina. Por eso, suele recomendarse la monoterapia con HBPM durante el primer trimestre, como mínimo. Con esta medida se reduce a la mitad la tasa de TEV recidivante, en comparación con el uso de HBPM como puente hacia la warfarina.[55] Se sigue ignorando si los enfermos cancerosos deben mantener la monoterapia con HBPM de forma indefinida o cambiar a la warfarina después de los primeros 3 a 6 meses de tratamiento.[56]

FONDAPARINUX

El fondaparinux, un pentasacárido sintético, no produce TIH, lo que lo diferencia de la HNF y de la HBPM. El fondaparinux está aprobado por la FDA para el tratamiento inicial de la TVP y la EP como puente hacia la warfarina. Además, el fondaparinux suele usarse, al margen de la indicación aprobada, para anticoagular a enfermos con una TEV clínicamente estable y TIH sospechada o confirmada. El fondaparinux se administra una vez al día y su semivida es de 17 h. El régimen posológico es sencillo y directo; se suministra en jeringas precargadas de 2,5 (para la profilaxis de la TEV), 5, 7,5 y 10 mg. La dosis recomendada para el tratamiento de la TEV de pacientes con una función renal conservada es de 5 mg si el peso es inferior a 50 kg, 7,5 mg si el peso oscila entre 50 y 100 kg, y 10 mg si el peso excede de 100 kg.

WARFARINA

Comercializada desde 1954, la warfarina surte su efecto anticoagulante produciendo proteínas de la coagulación dependientes de la vitamina K con defectos hemostáticos: factores II, VII, IX y X. La warfarina es un medicamento difícil de utilizar con eficacia y seguridad, debido a que la respuesta anticoagulante varía mucho. La warfarina posee múltiples interacciones con otros medicamentos y alimentos, y sus efectos comienzan lentamente y desaparecen en 4 a 7 días.

La vigilancia de laboratorios se basa en la medición del tiempo de protrombina (TP), que indica el descenso de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. Los reactivos comerciales de TP varían mucho en su respuesta al descenso de los factores de la coagulación inducido por la warfarina; por eso, los resultados de laboratorio se normalizan a través del INR. El valor INR recomendado para el tratamiento de la TEV suele oscilar entre 2 y 3; las cifras de INR altas predisponen a las complicaciones hemorrágicas, mientras que las bajas se asocian con TEV recurrente. Todos los pacientes tratados con warfarina deben llevar un brazalete de alerta médica u otro objeto de bisutería que informe al personal médico de urgencias, que responda al traumatismo, por si hiciera falta revertir los efectos de la warfarina para evitar una hemorragia catastrófica. A través de dos registros se han aportado datos para reconocer a los pacientes con alto riesgo de hemorragia (cuadro 38-2).[57,58] El sangrado asociado a la warfarina se puede revertir con vitamina K por vía oral,[59] plasma fresco congelado, concentrado del complejo protrombínico o factor VIIa recombinante.

La dosis de warfarina se reducirá ante un enfermo debilitado, frágil o anciano. En cambio, dado que la verdura contiene vitamina K y reduce el INR, los pacientes que consuman verduras con asiduidad precisan dosis de warfarina superiores a las habituales. La medicación concomitante con efecto antiagregante –como el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos, el paracetamol en dosis altas,[60] los suplementos de aceite de pescado, la vitamina E y el alcohol– pueden acentuar el riesgo hemorrágico sin elevar el INR.

Las consultas centralizadas de anticoagulación, casi siempre gestionadas por personal de enfermería o de farmacia, han mejorado la calidad y la seguridad de la dosificación de la warfarina. En estas consultas se utilizan bases de datos para administrar la warfarina con las que se pueden seguir fácilmente los INR y las dosis de warfarina de los pacientes. Una consulta de anticoagulación excelente mantendrá, en todo momento, el INR terapéutico durante al menos el 60% del tiempo.

Los aparatos para analizar el INR en el lugar asistencial proporcionan el resultado del INR al cabo de 2 min tras examinar una gota de sangre total obtenida de la yema digital pinchada. Se puede enseñar a pacientes, cuidadosamente elegidos, para que se midan ellos mismos el INR; los pacientes más motivados pueden incluso aprender a autodosificar la warfarina. Los pacientes que se autoanalizan valoran la comodidad añadida y los ahorros de tiempo del autoanálisis y suelen apreciar el control adicional que asumen sobre su propia atención. En un estudio de 737 pacientes de un mismo centro se comprobó que aquellos que procedían al autoanálisis tenían menos complicaciones hemorrágicas.[61] Sin embargo, en un estudio más amplio sobre 2.922 pacientes de 28 centros no se apreció que el autoanálisis mejorara la eficacia o la seguridad de la anticoagulación.[62]

Los determinantes genéticos de la respuesta a la warfarina son las variantes de los alelos *CYP2C9*, que alteran la hidroxilación de la S-warfarina y determinan unos requerimientos extraordinariamente bajos

Cuadro 38-2 Factores de riesgo para el sangrado

Registro IMPROVE*
Úlcera gastroduodenal activa
Sangrado previo
Recuento plaquetario bajo
Edad avanzada
Insuficiencia hepática
Insuficiencia renal
Estancia en la unidad de vigilancia intensiva
Catéter venoso central
Enfermedad reumática
Cáncer
Sexo masculino

Registro RIETE†
Edad > 75 años
Cáncer metastásico
Inmovilidad durante ≥ 4 días
Sangrado mayor en los últimos 30 días
Tiempo de protrombina anómalo
Recuento plaquetario < 100.000
Aclaramiento de creatinina < 30 ml/min
Anemia

*n = 15.156 pacientes con enfermedad aguda.
†n = 24.395 pacientes con tromboembolia venosa.
IMPROVE, International Medical Prevención Registry on Venous Thromboembolism; *RIETE,* Registry of Patients with Venous Thromboembolism.

de warfarina, así como las variantes del gen que codifica el complejo de la epóxido reductasa 1 de la vitamina K, *VKORC1*. La variabilidad en la respuesta del INR a la warfarina se asocia, aparentemente, más a *VKORC1* que a *CYP2C9*.[63] La mitad de las variaciones en la dosis de la warfarina se explican con un modelo de regresión múltiple, en el que se incluyen como elementos predictivos *CYP2C9, VKORC1,* la edad, el sexo y las interacciones medicamentosas.[64]

La aplicación de un algoritmo farmacogenético para iniciar el tratamiento con warfarina beneficia sobre todo a los pacientes que requieren dosis muy altas (≥ 7 mg) o muy bajas (≤ 3 mg) de warfarina.[65] Esta medida resulta coste-efectiva cuando se inicia el tratamiento con warfarina de casos con alto riesgo de sangrado.[66] En el estudio aleatorizado más grande que se conoce se investigó a 206 pacientes que habían recibido una dosis de warfarina guiada por la farmacogenética o bien la dosis habitual. La variable principal, la disminución del número de INR situados fuera del intervalo recomendado, no se logró alcanzar en el grupo sometido a pruebas genéticas rápidas.[67] En un estudio observacional con testigos históricos se halló que las pruebas genéticas rápidas reducían, en comparación con las dosis convencionales de warfarina, las tasas de ingreso hospitalario, incluido el riesgo de ingreso por sangrado o tromboembolia.[68] Así pues, existe un equilibrio clínico. Por eso, el National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) patrocinó dos grandes estudios aleatorizados sobre las pruebas genéticas rápidas: uno de ellos es el Clarification of Optimal Anticoagulación Through Genetics (COAG, identificador de ClinicalTrials.gov NCT00839657). En él se aleatorizará a más de 1.200 pacientes un algoritmo de dosificación de la warfarina guiada por el genotipo o por la clínica. La variable principal es el porcentaje de tiempo que los pacientes permanecen dentro del intervalo terapéutico de INR; los resultados están previstos para 2014. Los resultados del otro, Genetics Informatics Trial (GIFT) of Warfarin to Prevent TVP (identificador de ClinicalTrials.gov NCT01006733), con un número planificado de 1.600 pacientes, también se esperan para 2014.

Para que desaparezca la warfarina del organismo es necesario retirarla, en general, de 4 a 5 días antes. Si el paciente se somete a cirugía programada o a alguna intervención ambulatoria común, como la colonoscopia con posible extirpación de pólipos del colon, se suspenderá temporalmente la warfarina. Una de las modalidades, denominada *puente,* se basa en prescribir una HBPM antes de la cirugía mientras desaparece el efecto de la warfarina. No obstante, cuando se interrumpe temporalmente la anticoagulación para efectuar una intervención invasiva, la tasa de tromboembolia entre los enfermos con TEV es baja, incluso si no se aplica el puente.[69] Así sucede en particular con los pacientes cuyo episodio de TEV ocurrió más de 3 meses antes de la intervención invasiva prevista, siempre que no muestren ningún otro trastorno trombófilo mayor, del tipo del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos. La prescripción de HBPM durante varios días antes de la operación aumenta la probabilidad de complicaciones hemorrágicas; además, la complejidad de los protocolos de puente suele llevar a malos entendidos y a errores de comunicación en cuanto a la dosis deseada; por eso, está cayendo en descrédito la aplicación sistemática del puente para los enfermos con TEV.

INHIBIDORES DIRECTOS DEL FACTOR XA Y DEL FACTOR IIA

Hay dos nuevos anticoagulantes orales, el dabigatrán[70] y el rivaroxabán,[71] que se administran en dosis fijas sin necesidad de vigilar la coagulación en el laboratorio.[72] No se muestran inferiores a la warfarina y probablemente serán aprobados para tratar la TEV. En el estudio Efficacy and Safety of Dabigatran Compared to Warfarin for 6 Month Treatment of Acute Symptomatic Venous Thromboembolism (RE-COVER, identificador de ClinicalTrials.gov NCT00291330) se comparó el dabigatrán en dosis de 150 mg, dos veces al día, con la warfarina entre 2.539 pacientes con TVP aguda.[70] En total, 30 (2,4%) de los 1.274 pacientes asignados al azar al grupo de dabigatrán presentaron una TEV recidivante, frente a 27 (2,1%) de los 1.265, a quienes se les aleatorizó la warfarina. La razón de riesgos instantáneos para el dabigatrán representó 1,1 (intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,65-1,84). Los episodios hemorrágicos mayores se dieron en 20 pacientes asignados al grupo de dabigatrán (1,6%) y en 24 de los asignados al de la warfarina (1,9%; razón de riesgos instantáneos [HR] con dabigatrán: 0,82; IC al 95%: 0,45-1,48).

Durante la evaluación Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients with Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis Without Symptomatic Pulmonary Embolism (Einstein-TVP) se examinaron dos estudios.[72a] En el primero se comparó el rivaroxabán con la warfarina como tratamiento de la TVP aguda. El segundo, ejecutado paralelamente, se basó en pacientes que habían completado, como mínimo, 6 meses de anticoagulación y cuyos médicos no estaban seguros de continuar con ella. Se asignó al azar rivaroxabán o un placebo a estos pacientes. La variable principal de eficacia en ambos estudios fue la TEV recidivante. En el estudio con rivaroxabán para la trombosis venosa aguda, se incluyó a 3.449 pacientes; 1.731 recibieron rivaroxabán y 1.718 enoxaparina como «puente» hacia el antagonista de la vitamina K. El rivaroxabán mostró una eficacia no inferior, según la variable principal: 36 episodios (2,1%) frente a 51 con enoxaparina-antagonista de la vitamina K (3%; HR: 0,68; IC al 95%: 0,44-1,04; $P < 0{,}001$). En el estudio sobre tratamiento continuado, donde se incluyó a 602 pacientes en el grupo de rivaroxabán y a 594 en el del placebo, el rivaroxabán desplegó una eficacia mayor: 8 episodios (1,3%) frente a 42 (7,1%) con el placebo (HR: 0,18; IC al 95%: 0,09-0,39; $P < 0{,}001$).

Tratamiento básico o avanzado de la tromboembolia venosa

Alrededor de dos tercios de los pacientes con una EP muestran un pronóstico excelente en el estudio inicial. En general, estos pacientes no acuden al especialista en medicina cardiovascular, pero son los más indicados para recibir tratamiento básico con anticoagulación. Es decir, entre pacientes con EP, especialmente seleccionados y de bajo riesgo y entre aquellos con servicios sanitarios domiciliarios fiables y frecuentes sumados a un intenso apoyo familiar y social, el tratamiento ambulatorio no se mostró inferior al hospitalario según un estudio clínico perfectamente fundamentado (y mayoritariamente europeo).[73]

El tratamiento avanzado de los pacientes con una TVP extensa de las venas femoral o iliofemoral se basa en la terapia farmacomecánica con trombolíticos en dosis bajas, aplicados con el catéter, y rotura mecánica del trombo. De acuerdo con una declaración científica de la AHA de 2011, esta modalidad se considera «razonable como tratamiento de primera línea para prevenir el síndrome postrombótico de pacientes selectos con un riesgo bajo de complicaciones hemorrágicas». La AHA también recomienda a todos los pacientes con TVP que lleven medias de compresión elástica (30 a 40 mmHg) hasta la rodilla durante por lo menos 2 años.[45]

La declaración científica de la AHA aconseja la fibrinólisis a los pacientes con una EP masiva y un «riesgo aceptable de complicaciones hemorrágicas». La AHA considera que la embolectomía con fragmentación a través del cateterismo y la embolectomía quirúrgica son técnicas razonables frente a la EP masiva, en caso de contraindicación para la fibrinólisis. Si el enfermo sufre una EP submasiva, la AHA aconseja plantear la fibrinólisis si existe una disfunción grave del VD, una necrosis miocárdica importante o una insuficiencia respiratoria progresiva sumadas a un riesgo bajo de sangrado. Según declara la AHA, cabe plantear la embolectomía por cateterismo o por vía quirúrgica en casos de EP submasiva.[45]

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

El tratamiento avanzado suele estar indicado para pacientes jóvenes y, por lo demás sanos, con una trombosis venosa proximal del miembro superior o iliofemoral y síntomas graves. La fibrinólisis debe aplicarse a través del catéter para acceder al sistema venoso profundo obstruido.[74] En el estudio Acute Venous Thrombosis: Thrombus Removal with Adjunctive Catheter-Directed Thrombolysis (ATTRACT [identificador de ClinicalTrials.gov NCT00790335]) patrocinado por el NHLBI se averiguará si el tratamiento trombolítico a través del catéter previene de forma segura el síndrome postrombótico y mejora la calidad de vida de los pacientes con una TVP proximal. Se puede plantear la trombectomía quirúrgica ante un paciente con una TVP masiva o sintomática grave si fracasa o si está contraindicada la fibrinólisis.

TRATAMIENTO AVANZADO DE LA EMBOLIA PULMONAR

Las guías consensuadas[45,75] recomiendan el tratamiento avanzado frente a la EP masiva. La FDA de EE. UU. ha aprobado el activador del plasminógeno tisular recombinante (100 mg), administrado en infusión continua durante 2 h, como fibrinólisis de la EP aguda masiva.[24] El uso de fibrinólisis en casos de EP submasiva sigue suscitando controversia.[46] Sin embargo, en el estudio Pulmonary Embolism in Thrombolysis Study

(PEITHO [identificador de ClinicalTrials.gov NCT00639743]) se está aleatorizando tenecteplasa o placebo a 1.000 pacientes. Estaba previsto que los datos se dieran a conocer, en principio, en 2013.[76]

El objetivo de la fibrinólisis es la reducción rápida de la sobrecarga de presión del VD, la estabilización hemodinámica y la normalización del intercambio gaseoso. Además de mejorar rápidamente la función ventricular derecha, la fibrinólisis ayuda a prevenir la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.[77] Todos los pacientes, aspirantes a la fibrinólisis, precisan un cribado meticuloso de las contraindicaciones que elevan el riesgo de hemorragia hasta hacerlo prohibitivo. La hemorragia intracraneal es la complicación más temible y grave del tratamiento fibrinolítico. El sangrado mayor provocado por el tratamiento fibrinolítico ocasiona problemas, incluso en los centros experimentados, sobre todo fuera del contexto de los estudios clínicos.[78] Entre 104 pacientes que recibieron alteplasa por una EP aguda, pero que no formaban parte de ningún estudio clínico, se produjo un sangrado mayor de 20 (19%). La localización principal de la hemorragia no se llegó a conocer en 9 casos (45%) y correspondió al tubo digestivo en 6 (30%), al retroperitoneo en 3 (15%), al contenido intracraneal en 1 (5%) y al bazo en 1 (5%). Los elementos que pronosticaron la hemorragia mayor de forma independiente fueron la administración de catecolaminas por hipotensión arterial sistémica, la comorbilidad del tipo de cáncer y diabetes mellitus, y un INR elevado antes de la fibrinólisis.

Si el enfermo presenta contraindicaciones importantes para el tratamiento fibrinolítico o si fracasa el ensayo inicial de fibrinólisis, hay que plantear otras opciones como la embolectomía asistida por catéter o la embolectomía quirúrgica. La primera es una técnica urgente en la que, de ordinario aunque no siempre, se combinan dosis bajas de fibrinolíticos «locales» con la fragmentación o aspiración del trombo mediante la denominada *terapia farmacomecánica.* Tras una revisión sistemática de 594 pacientes de 35 estudios, el 87% de los sometidos a embolectomía asistida por catéter alcanzaron una respuesta clínica satisfactoria, con tasas relativamente bajas de complicaciones menores y mayores de la intervención.[79] La trombólisis acelerada por ultrasonido y dirigida con el catéter es una intervención prometedora que parece reducir con rapidez la carga de coágulos y revertir el aumento de tamaño del VD.[80]

La embolectomía quirúrgica está indicada ante casos de fracaso o contraindicación para la fibrinólisis o las técnicas de cateterismo y cuando ocurre una embolia paradójica, hay trombos persistentes en las cavidades derechas o se produce un «coágulo en tránsito». La embolectomía quirúrgica[81] exige la esternotomía media y la circulación extracorpórea, y surte más efecto entre los pacientes con grandes trombos centrales.[82,83]

DURACIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN

Para saber el período óptimo de anticoagulación en caso de TEV hay que evaluar el riesgo de recidiva de la TEV a largo plazo después de tratar el episodio inicial (fig. 38-10).[75,84] Según una estrategia poblacional, la anticoagulación limitada a 3-6 meses se aconseja para la TEV provocada y la anticoagulación indefinida para los pacientes con un riesgo de sangrado bajo y una TEV no provocada (idiopática). Los enfermos con neoplasias malignas y TEV constituyen una población con un riesgo muy elevado de recidiva de la TEV; por eso, suele prescribirse una anticoagulación prolongada mientras el cáncer conserve la actividad, lo que resulta difícil o imposible de saber. A pesar de que las guías basadas en la evidencia no lo respalden, se ha evaluado una modalidad personalizada, que incorpora el análisis del dímero D o el estudio de imagen de las venas del miembro inferior tras finalizar el tratamiento estándar de la TEV, a fin de establecer el período óptimo de anticoagulación.[86]

Pasados los primeros 6 meses de la anticoagulación, la mayoría de los enfermos que prosiguen de manera indefinida con warfarina continuarán con una anticoagulación de intensidad estándar, es decir, con valores INR entre 2 y 3.[87] Otra opción, eficaz y segura, es la anticoagulación de baja intensidad, con INR de 1,5 a 2.[88] En este caso, se puede tratar satisfactoriamente a los pacientes analizando el INR una sola vez cada 2 meses.

FILTROS EN LA VENA CAVA INFERIOR

La inserción de filtros en la VCI se aplica a los pacientes con una EP masiva o submasiva, si está contraindicada o no se dispone de fibrinólisis y embolectomía. Los filtros para la VCI también están indicados cuando no procede la anticoagulación estándar, por ejemplo si el paciente sufre una hemorragia activa. Estos filtros reducen el riesgo de EP a corto plazo, pero parecen aumentar la probabilidad de TVP a largo plazo. La inserción del filtro en la VCI no detiene el proceso trombótico y puede acompañarse de complicaciones vasculares en el lugar de acceso y otras, del tipo de fracturas y embolización de fragmentos.[89] Los filtros removibles de la VCI suponen un alternativa segura y eficaz a los filtros permanentes y se pueden retirar hasta varios meses después de su inserción en caso de contraindicación pasajera para la anticoagulación.

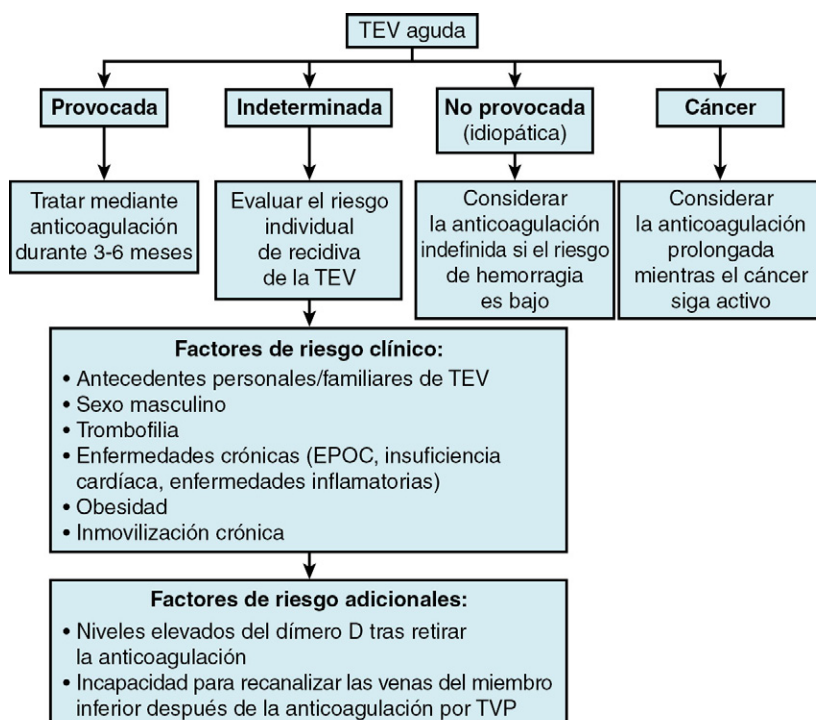


FIGURA 38-10 Método para optimizar la duración de la anticoagulación en los pacientes con tromboembolia venosa *(TEV). EPOC,* enfermedad pulmonar obstructiva crónica; *TVP,* trombosis venosa profunda.

Se ha producido una proliferación de filtros para la VCI,[89a] y entre 1985 y 2006 se insertaron cerca de 803.000 filtros en la vena cava: 285.000 en pacientes con EP, 360.000 en otros con TVP únicamente y 158.000 en enfermos que no tenían ni una ni otra. Desde que se introdujeron los filtros removibles, los incrementos proporcionales mayores en el uso de los filtros de la vena cava se han dado entre pacientes con riesgo de EP, que no habían presentado embolias pulmonares ni TVP con anterioridad. La tendencia al mayor uso en este grupo se inició antes de que se introdujeran los filtros removibles y se triplicó entre 2001 y 2006. El mayor uso de los filtros permanentes y removibles de la vena cava revela la liberalización de sus indicaciones en EE. UU.

La mayoría de los filtros removibles no son retirados, ni siquiera en forma de tentativa. En un estudio de 144 pacientes con filtros removibles implantados en un hospital comunitario solo se intentó su retirada en 14 (10%) de los 144 pacientes al cabo de 4,6 meses, por término medio.[89b] La retirada resultó satisfactoria en 10 (71%) de los 14. Se produjeron complicaciones no hemorrágicas de los filtros de la VCI en 12 (8,3%) de los 144 pacientes y la mitad tuvieron lugar a los 3 meses de su inserción. Tres enfermos (2,1%) presentaron una trombosis de la VCI, 1 (1,3%) una nueva TVP, 6 (4,2%) una nueva TVP, 1 (0,7%) una nueva TVP asociada a una nueva EP y 2 (1,3%) una migración del filtro. En 2010, la FDA se manifestó «preocupada porque no siempre se retiraban estos filtros removibles de la VCI, destinados a una implantación pasajera, una vez que había remitido el riesgo de EP del paciente. Los riesgos conocidos de los filtros de la VCI a largo plazo comprenden, entre otros, la TVP del miembro inferior, la fractura del filtro, la migración del filtro, la embolización del filtro y la perforación de la VCI».[90]

En la declaración científica de la AHA de 2011 se recomiendan los filtros de la VCI para pacientes con EP que: 1) muestren contraindicaciones a la anticoagulación; 2) presenten embolias pulmonares de repetición a pesar de una anticoagulación adecuada, y 3) tengan una reserva cardiopulmonar escasa, «incluidos aquellos con EP masiva».[45]

Prevención

La tromboprofilaxis farmacológica con HNF, HBPM o fondaparinux reduce la incidencia de la TEV en los pacientes ingresados tanto en servicios quirúrgicos como médicos.[92-94] La tromboprofilaxis de la TEV también reduce la mortalidad por todas las causas de los enfermos quirúrgicos.[95] Sin embargo, no hay ninguna evidencia de que la profilaxis farmacológica de la TEV mejore la mortalidad de los pacientes ingresados en servicios médicos. Así pues, se llevó a cabo un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego para comparar la tasa global de mortalidad de pacientes con enfermedades agudas tratadas con enoxaparina, o un placebo, además de las medias elásticas graduadas (LIFENOX), a fin de medir la influencia de la tromboprofilaxis farmacológica sobre la mortalidad por todas las causas de los pacientes de servicios médicos, a quienes se aleatorizó enoxaparina (40 mg/día) más las medias elásticas frente a un placebo más las medias elásticas.[96] La variable principal de eficacia fue la mortalidad por todas las causas a los 30 días de la aleatorización. La variable principal de seguridad fue la hemorragia mayor durante el período de tratamiento y hasta 48 h después. En total, 8.307 pacientes recibieron medias elásticas más enoxaparina (n = 4.171) o medias más placebo (n = 4.136). Las tasas de mortalidad por todas las causas a los 30 días representaron el 4,9% en el grupo de la enoxaparina y el 4,8% en el del placebo (razón de riesgos [RR]: 1; IC al 95%: 0,8-1,2; $P = 0,83$). Las tasas de hemorragia mayor alcanzaron el 0,4 y el 0,3% en los grupos de enoxaparina y placebo, respectivamente (RR: 1,4; IC al 95%: 0,7-3,1; $P = 0,35$). Por consiguiente, la mortalidad por todas las causas no se redujo con el uso de enoxaparina y las medias de compresión gradual, en comparación con estas últimas como única medida.

A pesar de que la mortalidad por todas las causas de los pacientes ingresados en servicios médicos no se redujo, la profilaxis de la TEV es la referencia para prevenir la TVP en la EP. Las guías de la American College of Chest Physicians aconsejan «a todos los hospitales que elaboren una estrategia formal para prevenir la TEV».[97] Se estima que solo en EE. UU. ingresan cada año alrededor de 8 millones de pacientes en servicios médicos y 4 millones en servicios quirúrgicos con un riesgo moderado o alto de TEV.[98] Los estudios de modelación indican que 2 de cada 100 pacientes ingresados por un proceso agudo en EE. UU. experimentan cada año una TEV.[99] En los 5 años siguientes, la TEV de 1 año concreto genera un total acumulativo estimado de 50.000 muertes relacionadas con la TEV, 28.000 trombosis venosas profundas recidivantes, 6.700 embolias pulmonares recidivantes, 140.000 síndromes postrombóticos y 5.000 hipertensiones pulmonares tromboembólicas crónicas.[100]

Según un metaanálisis con datos individuales de pacientes, en el que se comparó la enoxaparina frente a la HNF para la profilaxis de la TEV de pacientes ingresados en servicios médicos, la enoxaparina (40 mg) redujo la TEV aproximadamente en un tercio, en comparación con la HNF en dosis de 5.000 UI, dos o tres veces al día.[101] Si se compara con el placebo, la profilaxis anticoagulante con HBPM o HNF redujo en más de la mitad la frecuencia de la EP sintomática.[102]

Uno de los problemas es que no todos los pacientes reciben el anticoagulante inyectable prescrito, ni siquiera durante la estancia hospitalaria. En un estudio se identificó a 250 pacientes, a los que se prescribió una profilaxis consecutiva de la TEV con HNF o HBPM.[103] El cumplimiento terapéutico resultó mayor con la HBPM (95%) que con la HNF, inyectada tres veces al día (88%) o dos veces al día (87%; $P < 0,001$). Los pacientes a quienes se prescribió HBPM recibieron más a menudo todas las dosis programadas (77%) que los tratados con HNF, tres veces (54%) o dos veces al día (45%; $P < 0,001$). El motivo más habitual de omisión de la dosis fue el rechazo del paciente, que justificó el 44% de las órdenes incumplidas de tratamiento con HNF y el 39% de las de HBPM. Es posible que las iniciativas educativas futuras para explicar los motivos de la profilaxis de la TEV a los pacientes proporcionen la motivación necesaria para mejorar la observancia terapéutica durante el ingreso hospitalario.[104]

Pese a que el uso de la profilaxis de la TEV debería ser prácticamente universal entre los enfermos hospitalizados, en todo el mundo se observa un síndrome aparente de fracaso profiláctico.[105] El estudio Venous Thromboembolism Risk and Prophylaxis in the Acute Hospital Care Setting (ENDORSE) es una investigación transversal y multinacional, en la que se reclutó a 68.183 pacientes de 358 hospitales, el 45% de ellos ingresados en servicios quirúrgicos y el 55% en médicos. Se consideró que la mitad presentaba un riesgo, como mínimo, moderado de TEV. Entre los pacientes quirúrgicos con riesgo, el 58% recibió la profilaxis aconsejada en la guía, frente al 40% de los pacientes con riesgo de servicios médicos. Así pues, la incidencia de TEV entre los pacientes ingresados en servicios médicos sigue siendo inadmisiblemente alta.[106] Los investigadores de ENDORSE refirieron que, si se establecieran protocolos hospitalarios de profilaxis de la TEV y se efectuaran auditorías locales para examinar la aplicación de políticas de prevención de la TEV, aumentaría el porcentaje de pacientes que recibirían profilaxis.[107]

Prevención de la tromboembolia venosa de los enfermos con cáncer

Los investigadores del Prevención of Venous and Arterial Thromboembolism in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy with a Low Molecular Weight Heparin (PROTECHT) examinaron la nadroparina (3.800 U, una vez al día) frente a un placebo, para prevenir la TEV de 1.150 pacientes ambulatorios que recibían quimioterapia por un cáncer sólido metastásico o localmente avanzado. La nadroparina prácticamente redujo a la mitad la tasa de TEV, desde el 3,9 hasta el 2%.[108] En el Evaluation of AVE5026 in the Prevención of Venous Thromboembolism in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy (SAVE ONCO) se investigó la semuloparina (20 mg, una vez al día), frente a un placebo, entre pacientes con cánceres metastásicos localmente avanzados.[109] La semuloparina se inició con un nuevo ciclo de quimioterapia y se mantuvo hasta la modificación de este régimen. Los episodios tromboembólicos disminuyeron desde el 3,4% en el grupo del placebo hasta el 1,2% en el de la semuloparina ($P < 0,001$) y el sangrado mayor no difirió entre los dos grupos (1,2 frente a 1,1%).

Puesta en práctica de la profilaxis intrahospitalaria

Existen una serie de sistemas informáticos para el apoyo de las decisiones,[110] como la alerta electrónica en pantallas múltiples que se aplica en estos momentos en el Brigham and Women's Hospital para estimular la profilaxis de la TEV, y que representa una de las estrategias más eficaces

para prevenir la TVP.[111] Los sistemas de alerta electrónica mantienen su eficacia a lo largo del tiempo, reducen de ordinario a la mitad la tasa de TEV[112] y se muestran coste-efectivos.[113] Las alertas electrónicas para prevenir la TEV de los pacientes ingresados parecen más eficaces que las alertas «humanas», es decir, un miembro del personal hospitalario informa al médico responsable de que un determinado paciente corre un alto riesgo de TEV y no está recibiendo profilaxis.[114]

Sustitución de la cadera, sustitución de la rodilla y fractura de cadera

Cada año se sustituye la cadera o la rodilla a más de 800.000 norteamericanos y ha surgido una controversia entre los partidarios de las guías del American College of Chest Physicians (ACCP) y los de la American Association of Orthopedic Surgeons (AAOS) acerca de la profilaxis de la TEV durante la cirugía ortopédica de alto riesgo.[115] La AAOS enfatiza que el objetivo final de la profilaxis es prevenir la EP. Sin embargo, la anticoagulación intensiva para prevenir la trombosis profunda sintomática puede ocasionar un hematoma de la herida, infecciones y dolor adicional, además del gasto y de la prolongación de la estancia. Hasta hace poco, la AAOS respaldaba el uso de ácido acetilsalicílico como método para prevenir la TEV. En cambio, la ACCP declaró que el ácido acetilsalicílico carece de efecto profiláctico de la TEV.

Esta controversia hizo que tanto la AAOS como el ACCP revisaran los datos. El 24 de septiembre de 2011, la AAOS revisó radicalmente sus guías y dejó de respaldar de manera específica el uso de ácido acetilsalicílico (cuadro 38-3).[116] Entre tanto, el ACCP reevaluó la evidencia e incluyó el ácido acetilsalicílico como estrategia legítima de profilaxis frente a la TEV en la cirugía ortopédica de alto riesgo en las guías recientes editadas en 2012. Esta reevaluación se basó en el estudio Pulmonary Embolism Prevention (PEP), donde se reclutó a 13.356 pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera y a 4.088 pacientes operados de artroplastia total programada de la cadera o de la rodilla.[117] El PEP se consideró, desde el principio, un estudio metodológicamente sesgado, pero hace poco ha sido objeto de un nuevo escrutinio y su metodología se ha validado y considerado satisfactoria. El uso de ácido acetilsalicílico resulta atractivo por varios motivos; es barato, se administra por vía oral, no requiere vigilancia del laboratorio y se asocia a tasas bajas de hemorragia. En el tratamiento en el estudio PEP consistió en 160 mg de ácido acetilsalicílico al día o un placebo. Entre los pacientes con fractura de cadera, el grupo tratado con ácido acetilsalicílico experimentó un descenso de las embolias pulmonares del 43% y de la TVP sintomática del 29%; el ácido acetilsalicílico previno cuatro embolias pulmonares mortales por cada 1.000 pacientes. En el caso de la artroplastia total programada de cadera y rodilla, el ácido acetilsalicílico redujo la tasa de TEV en un 19%.

A pesar de esta reevaluación favorable del ácido acetilsalicílico, la inmensa mayoría de los expertos en TEV recomiendan una profilaxis farmacológica no basada en el ácido acetilsalicílico. Otros regímenes de profilaxis farmacológica son la HBPM, el fondaparinux (2,5 mg, una vez al día) y la warfarina. En todo el mundo se han registrado también nuevos anticoagulantes orales para prevenir la TEV durante la cirugía de sustitución de la cadera y la rodilla. Así, en julio de 2011, la FDA aprobó el inhibidor directo del factor Xa, rivaroxabán, en dosis de 10 mg al día como profilaxis de la TEV durante 35 días después de la sustitución de la cadera[118,119] y durante 12 días después de la sustitución quirúrgica de la rodilla.[120,121] En mayo de 2011, la Unión Europea aprobó el inhibidor directo del factor Xa, apixabán, en dosis de 2,5 mg dos veces al día durante 32 a 38 días después de la sustitución de la cadera[122] y durante 10 a 14 días después de la sustitución total de la rodilla.[123]

Cuadro 38-3 Directrices de la American Academy of Orthopedic Surgeons para prevenir la tromboembolia venosa durante la sustitución programada de la cadera y la rodilla

1. Desaconsejamos el cribado postoperatorio sistemático mediante ecografía venosa con dúplex. (Grado de recomendación: firme)
2. La evidencia actual acerca de si los antecedentes de tromboembolia venosa (TEV) acentúan el riesgo de TEV entre los pacientes que se someten a una artroplastia programada de cadera o rodilla no está clara; por esta razón, ni recomendamos ni rechazamos el estudio sistemático de los factores adicionales de riesgo en estos casos. (Grado de recomendación: incierto)
3. Hay que evaluar los trastornos hemorrágicos conocidos, como hemofilia, y la hepatopatía activa, que aumentan todavía más el riesgo de hemorragia y de complicaciones asociadas a la hemorragia. (Grado de recomendación: consensuado)
4. Proponemos retirar los antiagregantes (p. ej., ácido acetilsalicílico, clopidogrel) a los pacientes antes de la artroplastia programada de cadera o rodilla. (Grado de recomendación: moderado)
5. Recomendamos el uso de medicamentos y/o dispositivos de compresión mecánica para prevenir la TEV de los pacientes sometidos a artroplastia programada de cadera o de rodilla que no muestran un riesgo elevado de TEV o de hemorragia más allá de la propia cirugía. (Grado de recomendación: moderado)
6. La evidencia actual acerca de si las estrategias profilácticas resultan óptimas o no está poco clara; por eso, no podemos recomendar ni rechazar el uso de una profilaxis concreta en estos casos. (Grado de recomendación: incierto)
7. Los pacientes sometidos a artroplastia programada de cadera o de rodilla que además refieren antecedentes de TEV precisan una profilaxis farmacológica y tratamiento con dispositivos de compresión mecánica. (Grado de recomendación: consensuado)
8. Los pacientes sometidos a artroplastia programada de cadera o rodilla que presentan, además, un trastorno hemorrágico (p. ej., hemofilia) y/o hepatopatía activa requieren tratamiento con dispositivos de compresión mecánica para prevenir la TEV. (Grado de recomendación: consensuado)
9. Los pacientes deben movilizarse pronto después de la artroplastia programada de cadera y rodilla. La movilización temprana tiene un coste bajo, plantea un riesgo mínimo al paciente y se ajusta a la pauta actual. (Grado de recomendación: consensuado)
10. Aconsejamos la anestesia neuroaxial —por ejemplo, intratecal, epidural y raquídea— para la artroplastia programada de cadera o rodilla a fin de limitar las pérdidas hemáticas, si bien la evidencia indica que la anestesia neuroaxial no modifica la frecuencia de la enfermedad tromboembólica venosa. (Grado de recomendación: moderado)
11. La evidencia actual no proporciona una guía clara sobre si los filtros de la vena cava inferior previenen la embolia pulmonar de los pacientes sometidos a artroplastia programada de cadera y rodilla que además muestran contraindicaciones para la quimioprofilaxis y/o una TEV residual. Así pues, no podemos recomendar ni rechazar el uso de estos filtros. (Grado de recomendación: incierto)

Tomado de la American Academy of Orthopaedic Surgeons. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty: evidence-based guideline and evidence report. Disponible en http://www.aaos.org/research/guidelines/TEV/TEV_full_guideline.pdf.

Profilaxis mecánica

Las medidas de profilaxis mecánica, por ejemplo las medias de compresión gradual y los dispositivos de compresión neumática intermitente, deben plantearse ante casos con riesgo si no se puede efectuar la tromboprofilaxis farmacológica. La compresión neumática intermitente parece una medida coste-efectiva en cirugía general.[124] Sin embargo, las medias de compresión gradual colocadas hasta la parte alta del muslo no redujeron la frecuencia de TVP proximal en un gran estudio controlado y aleatorizado sobre pacientes que habían sufrido un accidente cerebrovascular importante.[125] En otro estudio de profilaxis de la TEV tras la cirugía abdominal mayor, la adición de fondaparinux (2,5 mg/día) a la compresión neuromática intermitente redujo la tasa de TEV en un 70%, en comparación con la compresión neumática intermitente sola.[126]

PROFILAXIS NO CONVENCIONAL

Vitamina E

En el Women's Health Study se aleatorizó a 39.876 pacientes de forma que recibieran una dosis profiláctica de 600 U de vitamina E o un placebo.[127] Tras una mediana de seguimiento de 10 años se notificó un descenso de la TEV del 21% entre las mujeres que habían recibido vitamina E. El descenso se intensificó entre aquellas con TEV antes de la aleatorización (reducción del 44%) y entre las que presentaban una mutación del factor V de Leiden o del gen de la protrombina (reducción del 49%).

Estatinas

En el Justification for the use of Statins in Primary Prevención: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) se aleatorizó rosuvastatina (20 mg/día) o un placebo a 17.802 hombres y mujeres

aparentemente sanos con valores del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) inferiores a 130 mg/dl y cifras de proteína C reactiva de alta sensibilidad (CPRas) de 2 mg/dl o más.[1] La variable preespecificada de TEV sintomática se redujo en un 43% en el grupo de rosuvastatina ($P = 0{,}007$). Curiosamente, las estatinas no aumentan el riesgo de sangrado.

DURACIÓN DE LA PROFILAXIS Y PROLONGACIÓN DE LA PROFILAXIS DESPUÉS DEL ALTA HOSPITALARIA

Después de la profilaxis intrahospitalaria inicial y corta de la TEV durante aproximadamente 1 semana, la ampliación a lo largo de 3 semanas de la profilaxis con enoxaparina ha recibido la aprobación de la FDA para la cirugía del cáncer abdominal o pélvico[128] y tras la cirugía de sustitución de la cadera.[129]

El riesgo de TEV persiste después del alta hospitalaria entre los enfermos operados o con un proceso agudo. Sin embargo, en ningún estudio se ha comprobado que una profilaxis ampliada de la TEV proporcione un beneficio clínico neto a esta población de pacientes.

En el estudio Extended Clinical Prophylaxis in Acutely Ill Medical Patients (EXCLAIM), 5.963 pacientes recibieron enoxaparina en régimen abierto (40 mg, una vez al día) durante 10 días, por término medio, antes de la aleatorización para mantener la enoxaparina o inyectar un placebo durante 28 días más.[130] En comparación con el placebo, la profilaxis ampliada con enoxaparina en la población del estudio EXCLAIM redujo significativamente la tasa de TEV desde el 4 hasta el 2,5%. Casi todo el beneficio obedeció a una reducción cuádruple de la TVP proximal sintomática. Sin embargo, si se compara con el placebo, la profilaxis empleada con enoxaparina incrementó significativamente la tasa de hemorragia mayor, desde el 0,3 hasta el 0,8%.

En el Multicenter, Randomized, Parallel Group Efficacy and Safety Study for the Prevención of Venous Thromboembolism in Hospitalized Medically Ill Patients Comparing Rivaroxaban with Enoxaparin (MAGELLAN) se comparó la profilaxis ampliada con rivaroxabán por vía oral (10 mg, una vez al día) con un ciclo de enoxaparina por vía subcutánea (40 mg, una vez al día) durante 6 a 14 días en 8.101 pacientes ingresados en servicios médicos. A los 10 días, la variable principal de eficacia, una combinación de TEV y muerte asociada a la TEV, se dio en el 2,7% de ambos grupos. Sin embargo, a los 35 días, la variable principal de eficacia era significativamente más baja en el grupo de profilaxis ampliada con rivaroxabán que en el de enoxaparina (4,4 y 5,7%, respectivamente; HR: 0,77; IC al 95%: 0,62-0,96; $P = 0{,}02$) y el efecto beneficioso del rivaroxabán se vio contrapesado por el aumento en las hemorragias yatrógenas mayores y no mayores de interés clínico, con rivaroxabán, en comparación con la enoxaparina, tanto en el período de 1 a 10 días (2,8 y 1,2%, respectivamente) como de 11 a 35 días (1,4 y 0,5%, respectivamente).

En el Study of Apixaban for the Prevención of Thrombosis-Related Events in Patients With Acute Medical Illness (ADOPT) se aleatorizó apixabán por vía oral (2,5 mg, dos veces al día durante 30 días) o enoxaparina por vía subcutánea (40 mg, una vez al día durante 6 a 14 días) a 6.528 pacientes ingresados en servicios médicos. La variable principal de eficacia fue la combinación, registrada a los 30 días, de muerte relacionada con la TEV, EP, TVP sintomática o TVP asintomática proximal del miembro inferior detectada mediante ecografía sistemática con compresión bilateral entre los días 5 a 14 y 30. La variable principal de eficacia se dio en el 2,71% de los enfermos aleatorizados al grupo de apixabán y en el 3,06% de los que recibieron enoxaparina más placebo ($P = 0{,}44$). Se produjeron hemorragias mayores antes del día 30 en el 0,47% del grupo de apixabán y el 0,19% del grupo de enoxaparina ($P = 0{,}04$). La ampliación de la tromboprofilaxis con apixabán no ofreció mejores resultados con un ciclo corto de enoxaparina a pacientes ingresados en servicios médicos.

Los resultados de los estudios clínicos contemporáneos sobre profilaxis ampliada de la TEV entre pacientes ingresados en servicios médicos indican que es preciso mejorar los modelos predictivos para detectar un espectro más reducido de pacientes con riesgo de TEV tras el alta hospitalaria. En el International Medical Prevención Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE), los factores de riesgo más importantes para la TEV fueron los antecedentes de TEV, la trombofilia conocida, el cáncer, una edad mayor de 60 años, la parálisis del miembro inferior, la inmovilización durante más de 1 semana y el ingreso en una unidad de vigilancia intensiva.[131] Otra modalidad prometedora para reconocer a los pacientes de los servicios médicos con el máximo riesgo de TEV es el modelo de evaluación del riesgo a través del índice de predicción de Padua.[132] En este modelo, se asignan cuatro o más puntos a los pacientes con alto riesgo de TEV ingresados en servicios médicos (tabla 38-7).

TABLA 38-7 Índice predictivo de Padua: modelo de evaluación del riesgo en el que el riesgo alto de tromboembolia venosa se define como ≥ 4 puntos

CARACTERÍSTICAS BASALES	ÍNDICE
Cáncer activo	3
Antecedentes de tromboembolia venosa	3
Movilidad reducida	3
Trombofilia	3
Traumatismo/cirugía reciente	2
Edad ≥ 70 años	1
Insuficiencia cardíaca o respiratoria	1
Infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico	1
Infección aguda o trastorno reumático	1
Obesidad (índice de masa corporal ≥ 30)	1
Tratamiento hormonal mantenido	1

Conclusiones

El objetivo final es la erradicación de la TEV adquirida en el hospital. Los estudios basados en la evidencia indican que las medidas para prevenir la TEV deben centrarse en los pacientes ingresados con un proceso agudo, ya que muchos de ellos no reciben la farmacoterapia exigida en la guía. Las medidas para prevenir la TEV de los enfermos ingresados están mejorando pero todavía no bastan.[133] Los sistemas electrónicos se pueden mejorar para avisar a los profesionales sanitarios de los pacientes de alto riesgo que no reciben profilaxis; es imprescindible que tanto pacientes como profesionales sanitarios cumplan las órdenes de medicación prescritas. No obstante, se precisa más investigación para identificar a los pacientes óptimos de los servicios médicos que se benefician de la profilaxis ampliada de la TEV después del alta hospitalaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;360(18):1851-1861.
2. The surgeon general's call to action to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism. 2008, U.S. Department of Health and Human Services. Available at www.surgeongeneral.gov/library/calls/deepvein. Accessed Oct 1, 2011.
3. Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117(1):19-25.
4. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2009;101(3):478-482.
5. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction algorithm (QThrombosis) to estimate future risk of venous thromboembolism: prospective cohort study. *Br Med J* 2011;343:d4656.
6. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 2010;139(3):779-787, 787.e1.
7. Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism: a prospective investigation in the ARIC cohort. *Thromb Haemost* 2009;102(4):615-619.
8. Ageno W, Dentali F, Grandi AM. New evidence on the potential role of the metabolic syndrome as a risk factor for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2009;7(5):736-738.
9. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, et al. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost* 2009;7(8):1297-1303.
10. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997;277(8):642-645.
11. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005;118(9):978-980.
12. Kabrhel C, Varraso R, Goldhaber SZ, Rimm E, Camargo CA Jr. Physical inactivity and idiopathic pulmonary embolism in women: prospective study. *Br Med J* 2011;343:d3867.
13. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2009;151(3):180-190.
14. Tsoran I, Saharov G, Brenner B, et al. Prolonged travel and venous thromboembolism findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2010;126(4):287-291.
15. Tafur AJ, Kalsi H, Wysokinski WE, et al. The association of active cancer with venous thromboembolism location: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2011;86(1):25-30.
16. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111(10):4902-4907.

17. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation* 2011;124(9):1012-1020.
18. Dalen JE. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? *Am J Med* 2008;121(6):458-463.
19. Lijfering WM, Middeldorp S, Veeger NJ, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A. *Circulation* 2010;121(15):1706-1712.
20. Gallerani M, Imberti D, Ageno W, Dentali F, Manfredini R. Higher mortality rate in patients hospitalised for acute pulmonary embolism during weekends. *Thromb Haemost* 2011;106(1): 83-89.
21. Scannapieco G, Ageno W, Airoldi A, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism in post–acute care patients: a prospective cohort study. *Thromb Haemost* 2010;104(4):734-740.
22. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008;358(10):1037-1052.
23. Maron BA, Shekar PS, Goldhaber SZ. Paradoxical embolism. *Circulation* 2010;122(19):1968-1972.
24. Piazza G, Goldhaber SZ. Fibrinolysis for acute pulmonary embolism. *Vasc Med* 2010;15(5):419-428.
25. Kahn SR. The post thrombotic syndrome. *Thromb Res* 2011;127(Suppl 3):S89-S92.
26. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2011;364(4):351-360.
27. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350(9094):1795-1798.
28. Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Diagnosis of venous thromboembolism: an update. *Vasc Med* 2010;15(5):399-406.
29. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83(3):416-420.
30. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144(3):165-171.
31. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ, et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;99(1):229-234.
32. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154(11):709-718.
33. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost* 2008;6(7):1059-1071.
34. Hunsaker AR, Lu MT, Goldhaber SZ, Rybicki FJ. Imaging in acute pulmonary embolism with special clinical scenarios. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3(4):491-500.
35. Hunsaker AR, Zou KH, Poh AC, et al. Routine pelvic and lower extremity CT venography in patients undergoing pulmonary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(2):322-326.
36. Carrier M, Righini M, Wells PS, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications: a systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010;8(8):1716-1722.
37. Hurwitz LM, Yoshizumi TT, Goodman PC, et al. Radiation dose savings for adult pulmonary embolus 64-MDCT using bismuth breast shields, lower peak kilovoltage, and automatic tube current modulation. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(1):244-253.
38. Lu MT, Cai T, Ersoy H, et al. Interval increase in right-left ventricular diameter ratios at CT as a predictor of 30-day mortality after acute pulmonary embolism: initial experience. *Radiology* 2008;246(1):281-287.
39. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J* 2011;32(13):1657-1663.
40. Kang DK, Thilo C, Schoepf UJ, et al. CT signs of right ventricular dysfunction: prognostic role in acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4(8):841-849.
41. Scridon T, Scridon C, Skali H, et al. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005;96(2):303-305.
42. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010;152(7):434-443, W142-W143.
43. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2010;363(3):266-274.
44. Moores LK, King CS, Holley AB. Current approach to the diagnosis of acute nonmassive pulmonary embolism. *Chest* 2011;140(2):509-518.
45. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123(16):1788-1830.
46. Piazza G, Goldhaber SZ. Management of submassive pulmonary embolism. *Circulation* 2010;122(11):1124-1129.
47. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2010;31(15):1836-1844.
48. Lankeit M, Gomez V, Wagner C, et al. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison to a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2012;141(4):916-922.
49. Decousus H, Quere I, Presles E, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2010;152(4):218-224.
50. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010;363(13):1222-1232.
51. Musani MH, Matta F, Yaekoub AY, et al. Venous compression for prevention of postthrombotic syndrome: a meta-analysis. *Am J Med* 2010;123(8):735-740.
52. Warkentin TE, Eikelboom JW. Who is (still) getting HIT? *Chest* 2007;131(6):1620-1622.
53. Baroletti S. Thrombosis in suspected heparin-induced thrombocytopenia occurs more often with high antibody levels. *Am J Med* 2012;125(1):44-49.
54. Warkentin TE. HIT paradigms and paradoxes. *J Thromb Haemost* 2011;9(Suppl 1):105-117.
55. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349(2):146-153.
56. Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2011;9(Suppl 1):316-324.
57. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest* 2011;139(1):69-79.
58. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribo MD, et al. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2010;8(6):1216-1222.
59. Crowther MA, Garcia D, Ageno W, et al. Oral vitamin K effectively treats international normalised ratio (INR) values in excess of 10: results of a prospective cohort study. *Thromb Haemost* 2010;104(1):118-121.
60. Hughes GJ, Patel PN, Saxena N. Effect of acetaminophen on international normalized ratio in patients receiving warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 2011;31(6):591-597.
61. Menendez-Jandula B, Souto JC, Oliver A, et al. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142(1):1-10.
62. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, et al. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Engl J Med* 2010;363(17):1608-1620.
63. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008;358(10):999-1008.
64. Wadelius M, Chen LY, Lindh JD, et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. *Blood* 2009;113(4):784-792.
65. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009;360(8):753-764.
66. Eckman MH, Rosand J, Greenberg SM, Gage BF. Cost-effectiveness of using pharmacogenetic information in warfarin dosing for patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009;150(2):73-83.
67. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation* 2007;116(22):2563-2570.
68. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol* 2010;55(25):2804-2812.
69. McBane RD, Wysokinski WE, Daniels PR, et al. Periprocedural anticoagulation management of patients with venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(3):442-448.
70. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342-2352.
71. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499-2510.
72. Bauer KA. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemost* 2011;9(Suppl 1):12-19.
72a. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510.
73. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378(9785):41-48.
74. Karthikesalingam A, Young EL, Hinchliffe RJ, et al. A systematic review of percutaneous mechanical thrombectomy in the treatment of deep venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41(4):554-565.
75. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
76. The Steering Committee. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism, who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) Trial. *Am Heart J* 2012;163(1):33-38.e1.
77. Kline JA, Steuerwald MT, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism: frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure. *Chest* 2009;136(5):1202-1210.
78. Fiumara K, Kucher N, Fanikos J, Goldhaber SZ. Predictors of major hemorrhage following fibrinolysis for acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006;97(1):127-129.
79. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, et al. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20(11):1431-1440.
80. Engelhardt TC, Taylor AJ, Simprini LA, Kucher N. Catheter-directed ultrasound-accelerated thrombolysis for the treatment of acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011;128(2):149-154.
81. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 2002;105(12):1416-1419.
82. Stein PD, Alnas M, Beemath A, Patel NR. Outcome of pulmonary embolectomy. *Am J Cardiol* 2007;99(3):421-423.
83. Fukuda I, Taniguchi S, Fukui K, et al. Improved outcome of surgical pulmonary embolectomy by aggressive intervention for critically ill patients. *Ann Thorac Surg* 2011;91(3):728-732.
84. Goldhaber SZ, Piazza G. Optimal duration of anticoagulation after venous thromboembolism. *Circulation* 2011;123(6):664-667.
85. Reference deleted in proofs.
86. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, et al. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010;153(8):523-531.
87. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349(7):631-639.
88. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348(15):1425-1434.
89. Nicholson W, Nicholson WJ, Tolerico P, et al. Prevalence of fracture and fragment embolization of Bard retrievable vena cava filters and clinical implications including cardiac perforation and tamponade. *Arch Intern Med* 2010;170(20):1827-1831.
89a. Stan DD, Matta F, Hull RD. Increasing use of vena cava filters for prevention of pulmonary embolism. *Am J Med* 2011;124:655-661.
89b. Jariva M, Younas F, Moinuddin I, et al. Outcomes with retrievable inferior vena cava filters. *J Invasive Cardiol* 2010;28:235-239.
90. Inferior Vena Cava (IVC) Filters: Initial Communication. Risk of Adverse Events with Long Term Use. Posted 8/9/2010. Available at www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm221707.htm. Accessed Oct 1, 2011.
91. Prevention. of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin: an international multicentre trial. *Lancet* 1975;2(7924):45-51.



92. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *Br Med J* 2006;332(7537):325-329.
93. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110(7):874-879.
94. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341(11):793-800.
95. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988;318(18): 1162-1173.
96. Kakkar AK, Cimminiello C, Goldhaber SZ, et al. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2012;565:2463-2472.
97. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
98. Anderson FA Jr, Zayaruzny M, Heit JA, Fidan D, Cohen AT. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2007;82(9):777-782.
99. Piazza G, Fanikos J, Zayaruzny M, Goldhaber SZ. Venous thromboembolic events in hospitalised medical patients. *Thromb Haemost* 2009;102(3):505-510.
100. Fanikos J, Piazza G, Zayaruzny M, Goldhaber SZ. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009;102(4):688-693.
101. Laporte S, Liotier J, Bertoletti L, et al. Individual patient data meta-analysis of enoxaparin vs. unfractionated heparin for venous thromboembolism prevention in medical patients. *J Thromb Haemost* 2011;9(3):464-472.
102. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146(4):278-288.
103. Fanikos J, Stevens LA, Labreche M, et al. Adherence to pharmacological thromboprophylaxis orders in hospitalized patients. *Am J Med* 2010;123(6):536-541.
104. Piazza G, Nguyen TN, Morrison R, et al. Patient education program for venous thromboembolism prevention in hospitalized patients. *Am J Med* 2012;125(3):258-264.
105. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;371(9610):387-394.
106. Piazza G, Goldhaber SZ. Improving clinical effectiveness in thromboprophylaxis for hospitalized medical patients. *Am J Med* 2009;122(3):230-232.
107. Anderson FA Jr, Goldhaber SZ, Tapson VF, et al. Improving practices in US hospitals to prevent venous thromboembolism: lessons from ENDORSE. *Am J Med* 2010;123(12):1099-1106, e8.
108. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009;10(10):943-949.
109. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J med* 2012;366:601-609.
110. Piazza G, Goldhaber SZ. Computerized decision support for the cardiovascular clinician: applications for venous thromboembolism prevention and beyond. *Circulation* 2009;120(12):1133-1137.
111. Fiumara K, Piovella C, Hurwitz S, et al. Multi-screen electronic alerts to augment venous thromboembolism prophylaxis. *Thromb Haemost* 2010;103(2):312-317.
112. Lecumberri R, Marques M, Diaz-Navarlaz MT, et al. Maintained effectiveness of an electronic alert system to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *Thromb Haemost* 2008;100(4):699-704.
113. Lecumberri R, Panizo E, Gomez-Guiu A, et al. Economic impact of an electronic alert system to prevent venous thromboembolism in hospitalised patients. *J Thromb Haemost* 2011;9(6):1108-1115.
114. Piazza G, Rosenbaum EJ, Pendergast W, et al. Physician alerts to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized patients. *Circulation* 2009;119(16):2196-2201.
115. Eikelboom JW, Karthikeyan G, Fagel N, Hirsh J. American Association of Orthopedic Surgeons and American College of Chest Physicians guidelines for venous thromboembolism prevention in hip and knee arthroplasty differ: what are the implications for clinicians and patients? *Chest* 2009;135(2):513-520.
116. Guideline on Preventing Venous Thromboembolic Disease in Patients Undergoing Elective Hip and Knee Arthroplasty. Available at www.aaos.org/research/guidelines/VTE/VTE_guideline.asp. Accessed Oct 1, 2011.
117. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000;355(9212):1295-1302.
118. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358(26):2765-2775.
119. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372(9632):31-39.
120. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358(26):2776-2786.
121. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373(9676):1673-1680.
122. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010;363(26):2487-2498.
123. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010;375(9717):807-815.
124. Nicolaides A, Goldhaber SZ, Maxwell GL, et al. Cost benefit of intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prophylaxis in general surgery. *Int Angiol* 2008;27(6):500-506.
125. Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373(9679):1958-1965.
126. Turpie AG, Bauer KA, Caprini JA, et al. Fondaparinux combined with intermittent pneumatic compression vs. intermittent pneumatic compression alone for prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery: a randomized, double-blind comparison. *J Thromb Haemost* 2007;5(9):1854-1861.
127. Glynn RJ, Ridker PM, Goldhaber SZ, Zee RY, Buring JE. Effects of random allocation to vitamin E supplementation on the occurrence of venous thromboembolism: report from the Women's Health Study. *Circulation* 2007;116(13):1497-1503.
128. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346(13):975-980.
129. Bergqvist D, Benoni G, Bjorgell O, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996;335(10):696-700.
130. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153(1):8-18.
131. Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, Fitzgerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011;140(3):706-714.
132. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;8(11):2450-2457.
133. Stein PD, Matta F, Dalen JE. Is the campaign to prevent VTE in hospitalized patients working? Chest 2011;139(6):1317-1321.

CAPÍTULO 39 Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Alexander R. Opotowsky y Michael J. Landzberg

Estado actual del diagnóstico

La clasificación previa de la hipertensión pulmonar «primaria» (HPP) o hipertensión pulmonar de etiología desconocida, utilizada en las ediciones anteriores de este texto, cubría un porcentaje relativamente pequeño de trastornos hipertensivos pulmonares. En la clasificación más reciente, la *hipertensión arterial pulmonar* (HAP) –tanto familiar, que se da en un 6% de los casos de HAP, como esporádica, la *hipertensión arterial pulmonar idiopática* (HAPi) no familiar– se ha expandido la entidad clínica para incluir diversos trastornos que comparten rasgos fisiológicos, hemodinámicos, patológicos y anatómicos. Las semejanzas entre estos síndromes han resultado suficientes para analizar los mecanismos patógenos y aplicar los tratamientos a poblaciones estandarizadas de estudio.

La HAP describe un pequeño subgrupo de todas las *hipertensiones pulmonares* (HP), que se define en una presión media en la arteria pulmonar (AP) de 25 mmHg o más. Otras causas más frecuentes, con una fisiología característica, son la HP secundaria a enfermedad de las cavidades cardíacas izquierdas y la asociada a enfermedad pulmonar parenquimatosa e hipoxemia (tabla 39-1). El tratamiento de la HP en estas situaciones suele centrarse en la causa, pero se están efectuando estudios para averiguar si los vasodilatadores pulmonares podrían también beneficiar a estas poblaciones. El tratamiento de estas enfermedades no se expone con detalle en este capítulo.

Asociaciones epidemiológicas

Los registros multicéntricos establecidos desde 1981 hasta el presente[1,2] revelan una incidencia de HAPi de entre 1 y 2 millones al año en EE. UU. y Europa. Existen una serie de exposiciones o estados concomitantes que se asocian a la HAP (cuadro 39-1), entre los que destacan la esclerodermia, sobre todo la de tipo limitado (síndrome CREST: calcinosis, fenómeno de Raynaud, afectación esofágica, esclerodactilia y telangiectasia), en la que la prevalencia estimada de HAP varía entre el 12 y el 14%; la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con una incidencia acumulativa del 0,5%, y la hipertensión portal, con una prevalencia estimada del 0,25 al 2%.[3-5] Sigue sin explicarse la asociación con el sexo femenino (la prevalencia suele ser de 2:1 o mayor), que se aplica tanto a la HAPi como a la HAP asociada a muchos otros desencadenantes. Las enormes diferencias en el tratamiento y en la evolución de los pacientes con HP grave asociada a valvulopatía o miocardiopatía o a enfermedad tromboembólica crónica proximal o distal (es decir, HP sin HAP) obligan a efectuar un minucioso estudio de las causas secundarias susceptibles de tratamiento (v. tabla 39-1).

Los análisis de las bases de datos epidemiológicas muestran una supervivencia parecida entre los pacientes no tratados con HAP grave, sea cual sea la etiología. Entre los pacientes adultos afectados se ha descrito una mediana de supervivencia de 2,8 a 3,4 años (fig. 39-1). La supervivencia se correlaciona con variables asociadas a la función ventricular derecha (VD) –habitualmente reflejadas en las mediciones hemodinámicas del gasto cardíaco o sistémico, la saturación de oxígeno en sangre venosa mixta y la presión auricular derecha– y la capacidad de esfuerzo determinada por la distancia recorrida en 6 min.[6] El síndrome de Eisenmenger constituye una situación notable, puesto que la supervivencia a los 10 años oscila entre el 58 y el 80%, dependiendo de la edad del paciente en el momento del diagnóstico.[7] Los motivos de la mayor supervivencia entre los enfermos con HAP grave asociado a síndrome de Eisenmenger o HP relacionada con un cortocircuito con cianosis asociada no están claros, si bien la evidencia señala una mayor tolerancia de la poscarga pulmonar elevada cuando esta se comparte entre las cavidades derechas e izquierdas del corazón.

Paradigma patobiológico contemporáneo de la hipertensión arterial pulmonar

Un concepto importante en la fisiopatología de la HAP es que la exposición a los desencadenantes específicos de una persona con una predisposición genética de base inicia una cascada de acontecimientos que dan lugar a la HAP. Se han identificado algunos de los desencadenantes potenciales pero, según los conocimientos actuales de la biología vascular de esta enfermedad, se sigue sosteniendo que las anomalías del endotelio vascular pulmonar son capitales para la fisiopatología. La lesión endotelial puede poner en marcha una cascada de disfunción endotelial, desequilibrio entre factores de crecimiento y citocinas, anomalías de la coagulación y desequilibrio entre plaquetas, células endoteliales y leucocitos. La falta de equilibrio de los vasomoduladores, que comprenden mitógenos, vasoconstrictores y vasodilatadores, del tipo de endotelina, prostaciclina y óxido nítrico, así como de las sustancias controladoras facilita la inflamación (fig. 39-2). A su vez, estas sustancias causan una vasoconstricción pulmonar, la proliferación de células del músculo liso vascular, la trombosis *in situ* y un nuevo daño vascular.

Diagnóstico y estratificación del riesgo

Las personas con HAP suelen acudir al médico con síntomas como disnea, angina, sensación de plenitud o dolor en el tórax, sensación de plenitud abdominal, retención de volumen o síncope; otras veces la enfermedad se descubre de manera casual al examinar otro trastorno o al cribar la HAP entre familiares o pacientes con un riesgo conocido. De ordinario, el diagnóstico lo apunta la exploración física, si se detecta insuficiencia VD o un componente pulmonar alto del segundo tono cardíaco. La ecocardiografía transtorácica (ETT) desempeña una misión fundamental para confirmar los signos clínicos y un instrumento importante de cribado de los grupos de alto riesgo, como los enfermos con cirrosis o esclerodermia. A menudo, el único indicador de la HP son las presiones en el ventrículo derecho y en la AP establecidas midiendo las velocidades tricuspídeas con Doppler; no obstante, la ecocardiografía proporciona multitud de otros parámetros que deben examinarse ante toda sospecha de HP o HAP. Estos son los marcadores de dilatación o disfunción del ventrículo derecho, como una escasa excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo; los marcadores de

TABLA 39-1	Causas de hipertensión pulmonar secundaria y estudios potenciales para aclarar el diagnóstico
CAUSAS SECUNDARIAS DE HP	**POSIBLES ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS**
HP tromboembólica crónica	Gammagrafía V/Q, TC o angiografía directa
Obstrucción de las venas pulmonares	RM, TC, cateterismo
Cardiopatía congénita	Ecocardiografía, RM
Hipertensión auricular izquierda	Ecocardiografía, BNP, mediciones hemodinámicas invasivas
Enfermedad pulmonar	PFR, gasometría arterial
Hipoventilación	Pruebas de apnea del sueño
Enfermedad pulmonar intersticial	PFR, gasometría arterial, TC de tórax
Enfermedades reumáticas	Serología, biopsia tisular, TC de tórax
Cirrosis hepática	PFH, ecografía, TC, biopsia
Estenosis pulmonar periférica	Gammagrafía V/Q, angiografía, RM
Hemoglobinopatía	Hemograma con frotis, electroforesis

BNP, péptido natriurético cerebral; *HP,* hipertensión pulmonar; *PFH,* pruebas de función hepática; *PFR,* pruebas de función respiratoria; *RM,* resonancia magnética; *TC,* tomografía computarizada; *V/Q,* ventilación/perfusión.

Cuadro 39-1 Exposiciones y estados asociados a la hipertensión arterial pulmonar

Estimulantes
Anorexígenos (dexedrina, aminorex, fenfluramina)
Catecolaminas (cocaína, feocromocitoma)
Hipertensión portal/cirrosis
Enfermedades del tejido conjuntivo (esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, lupus generalizado, artritis reumatoide)
Infecciones (VIH, esquistosomiasis)
Cortocircuitos intracardíacos intravasculares de gran volumen o alta presión
Trastornos mieloproliferativos
Anemia drepanocítica, hemoglobinopatías, enfermedades plaquetarias
Ingestión de toxinas (p. ej., L-triptófano, aceite tóxico)

elevación de las resistencias vasculares pulmonares, como un tiempo de aceleración rápida o una muesca mesosistólica de la envolvente de la señal Doppler de la onda del pulso en el tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD), o marcadores indirectos de una mayor poscarga VD, como el aplanamiento sistólico del tabique ventricular.[8] La ecocardiografía mide de manera fiable la función ventricular sistólica, pero solo permite estimar las presiones y la función cardíaca diastólica. Por eso, la confirmación depende del estudio hemodinámico con cateterismo cardíaco. Habitualmente, se miden las presiones en las cavidades derechas e izquierdas, el flujo y la resistencia, lo que ayuda al diagnóstico y a la evaluación pronóstica; puede estar también indicada una angiografía limitada. Las pruebas hemodinámicas han de incluir maniobras para examinar la reactividad del flujo y de las resistencias pulmonares a la administración aguda de vasodilatadores pulmonares. La reactividad del lecho arterial pulmonar se examina, de modo característico, inhalando óxido nítrico con oxígeno o sin él, inhalando o administrando por vía intravenosa (i.v.) prostanoides específicos o administrando acetilcolina o adenosina por vía i.v. El cateterismo se efectuará en centros especializados regionales para reducir el riesgo asociado y mejorar la fiabilidad del diagnóstico y de la exploración. En general, toda medida con catéter de la presión media en la AP que exceda de 25 mmHg (o una presión sistólica en la AP que represente más de un tercio o la mitad de la cifra sistémica) define la HP. La repercusión clínica de la HP inducida por el ejercicio sigue sin estar clara, pero se ha propuesto que así ocurre cuando la presión media en la AP supera los 30 mmHg durante el ejercicio.

La respuesta a la administración aguda de vasodilatadores pulmonares se ha descrito, clásicamente, como un descenso del 20% o más en la presión media de la AP, con estabilidad o mejoría del flujo sanguíneo pulmonar; sin embargo, en la práctica clínica se utilizan diversas definiciones. Esta respuesta se da en un número del 10 al 20% de los enfermos explorados, que podría representar un subgrupo de pacientes con una fase más temprana o menos letal de la enfermedad. La respuesta vasodilatadora positiva se consideraba, al principio, que indicaba una mejor evolución funcional y una mayor supervivencia con el tratamiento basado en antagonistas del calcio (AC).[9] Los datos recientes denotan un valor predictivo menor del límite discriminatorio (reducción del 20% en la presión de la AP), lo que ha llevado a proponer que, para clasificar a los respondedores, se añada el descenso absoluto de la presión media en la AP hasta 40 mmHg o menos. Esta definición más rigurosa de respuesta aumenta la predicción de la mejora con los AC.[10] En otras épocas, la capacidad de respuesta a la administración aguda de vasodilatadores

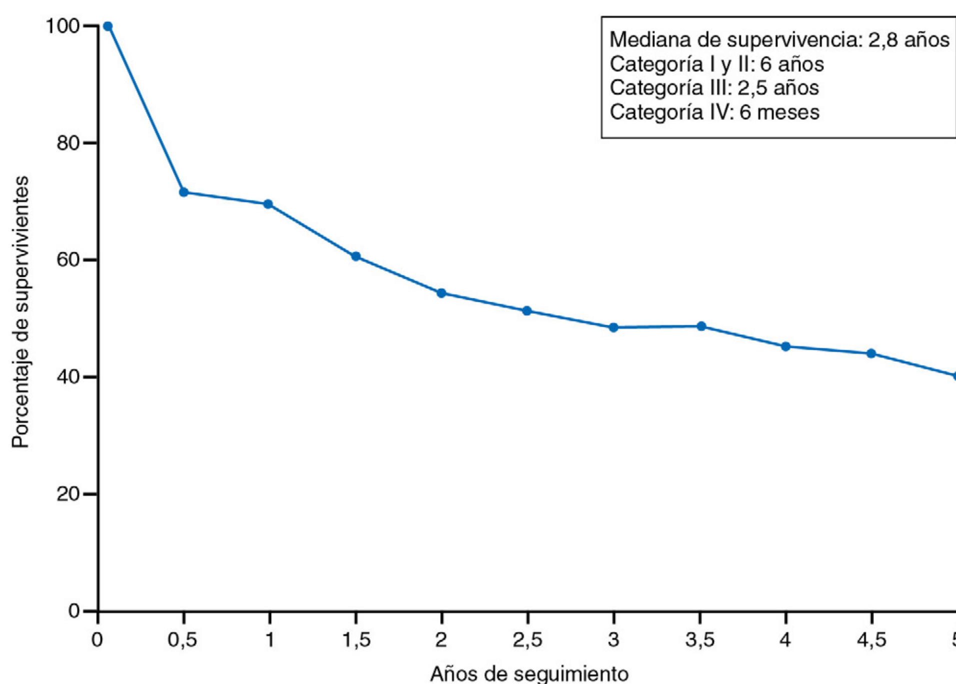


FIGURA 39-1 Tasas de supervivencia sin tratamiento (según la categoría funcional de la Organización Mundial de la Salud) en la hipertensión arterial pulmonar grave. *(Modificado de D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM. Survival in patients with HPP: results from a National Prospective Registry.* Ann Intern Med *1991;115:343-349.)*

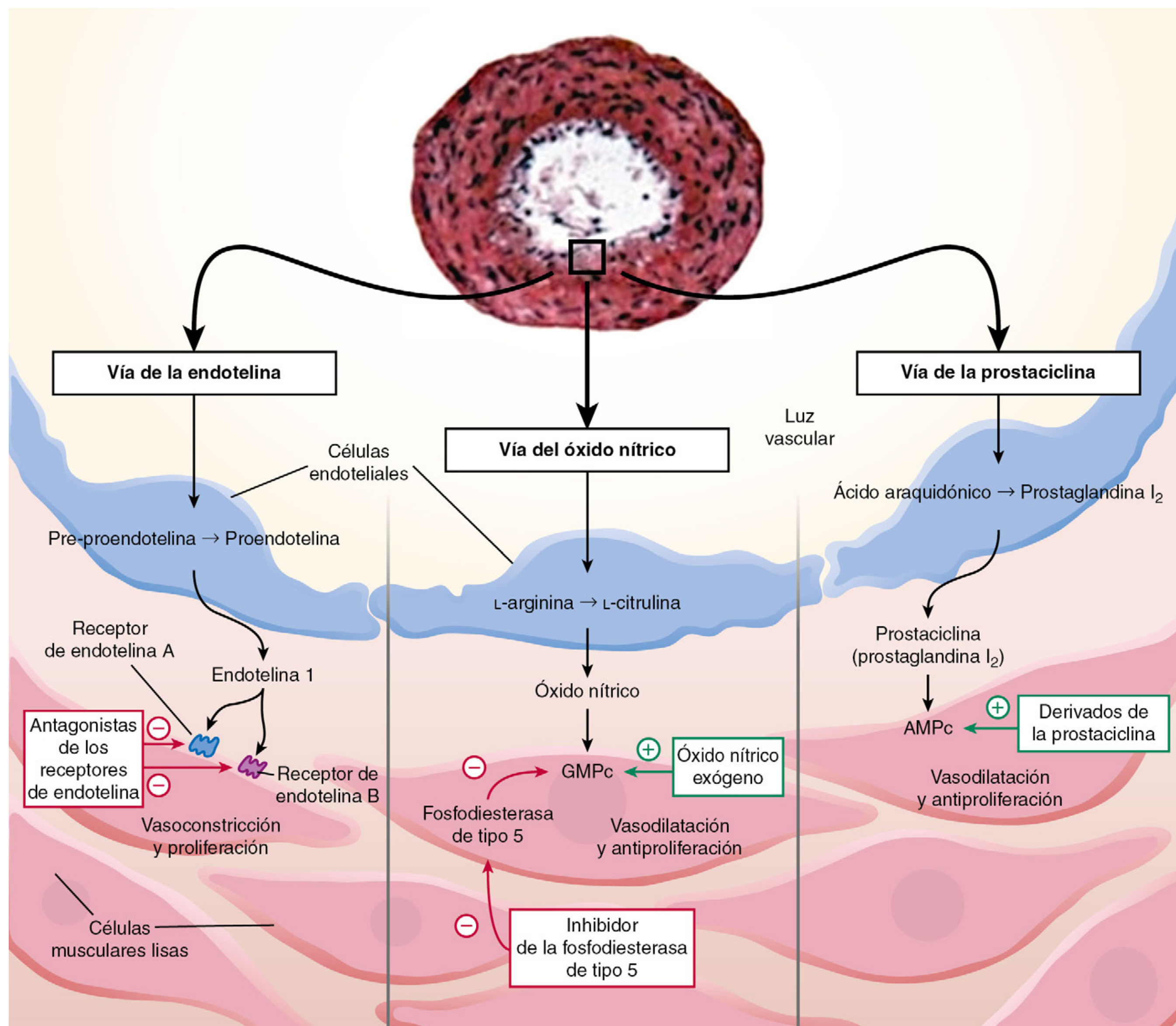


FIGURA 39-2 Modelo actual de inflamación y constricción vascular para la hipertensión arterial pulmonar idiopática. *AMPc,* monofosfato cíclico de adenosina; *GMPc,* monofosfato cíclico de guanosina. *(Tomado de Humbert M, Sitbon O, Simmoneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension.* N Engl J Med *2004;14:1425-1436.)*

resultaba determinante para estratificar el riesgo y elegir el tratamiento, y sigue teniendo importancia en ambos aspectos asistenciales. Sin embargo, se han documentado efectos favorables a largo plazo sobre la presión en la AP, la capacidad funcional y la supervivencia con los preparados más recientes –del tipo de prostanoides, antagonistas de la endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) 5– entre pacientes sin capacidad de respuesta a la administración aguda de vasodilatadores, lo que abre las puertas a la esperanza en estos casos.

El diagnóstico diferencial preciso y el reconocimiento de las causas tratables de HAP obligan a solicitar pruebas complementarias en las distintas situaciones clínicas. La enfermedad pulmonar se evaluará mediante una radiografía de tórax; pruebas de función respiratoria, que incluyan una medida de la capacidad de difusión; una tomografía computarizada (TC) de tórax de alta resolución, habitualmente con angiografía y protocolo para embolia pulmonar, o una gammagrafía de ventilación y perfusión (V/Q). Otras pruebas son los análisis serológicos de las enfermedades autoinmunes del tejido conjuntivo, la medición de la función hepática y renal, un hemograma completo y el análisis de VIH, si procede. A veces, para completar el estudio se solicita una ecografía de abdomen, con medición del flujo por las ramas portales o sin ella, una gammagrafía hepatoesplénica y unas pruebas de sueño (v. tabla 39-1). Estas pruebas pueden revelar ciertos tratamientos específicos, como la administración de oxígeno, la ventilación con presión positiva en la vía respiratoria, los tratamientos alternativos para la insuficiencia orgánica o el trasplante de órganos, la endoarterectomía pulmonar quirúrgica[11] y la angioplastia pulmonar con balón.[12,13]

La capacidad funcional se explora con una medición formal de la distancia recorrida en 6 min o pruebas de esfuerzo cardiopulmonares con medición del consumo máximo de oxígeno,[14] que constituyen un instrumento pronóstico de rutina, tanto para predecir la supervivencia inicial como la respuesta al tratamiento. La prueba de la distancia recorrida en 6 min también resulta cómoda para vigilar los cambios en la capacidad funcional a lo largo del tiempo. La evaluación subjetiva de la capacidad funcional mediante la clasificación de la New York Hospital Association (NYHA) o la clasificación modificada de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (cuadro 39-2) se correlacionan con los resultados obtenidos por los pacientes, tanto no tratados como tratados, y se ha utilizado para definir a las poblaciones de los estudios controlados y aleatorizados (RCT).[15] Las escalas de disnea (Borg) se han empleado en los RCT, pero su capacidad pronóstica aditiva sigue sin estar clara. Las pruebas serológicas de biomarcadores, como la troponina y los péptidos natriuréticos, se continúan investigando pero al parecer reflejan la gravedad y el pronóstico de la enfermedad, como ocurre en la insuficiencia cardíaca y otros trastornos.

Cuadro 39-2 Clasificación funcional de la hipertensión pulmonar según la Organización Mundial de la Salud

Categoría I: paciente con hipertensión pulmonar y sin ninguna limitación consiguiente de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea inusitada ni fatiga, dolor torácico o semisíncope.
Categoría II: paciente con hipertensión pulmonar que ocasiona una limitación leve de la actividad física. Se encuentra confortable en reposo, por más que la actividad física ordinaria produzca disnea inusitada o fatiga, dolor torácico o semisíncope.
Categoría III: paciente con hipertensión pulmonar que limita llamativamente la actividad física. El enfermo se encuentra cómodo en la cama pero una actividad inferior a la ordinaria produce una disnea inusitada o fatiga, dolor torácico o semisíncope.
Categoría IV: paciente con hipertensión pulmonar que no puede ejecutar ninguna actividad física sin percibir síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de insuficiencia cardíaca derecha, más disnea y/o fatiga, presente incluso en reposo. La molestia se acentúa con cualquier actividad física.

Estado actual del tratamiento

Los AC fueron los primeros medicamentos aceptados de forma unánime para combatir la HAP. Su uso se promulgó a partir del modelo vasoconstrictor de la HAP, según el cual esta obedecía, en gran parte, a una falta de regulación de la vasoconstricción en las pequeñas arterias pulmonares y se caracterizaba por fibrosis laminar de la íntima, hipertrofia de la media y lesiones plexiformes neovasculares. Hasta la fecha, no existe ningún estudio aleatorizado y comparativo sobre el efecto y el riesgo de los diferentes tipos de AC, si bien el nifedipino continúa siendo el prototipo para el pequeño porcentaje de pacientes que responden a la administración aguda de vasodilatadores durante el cateterismo cardíaco. El efecto clínico suele precisar dosis muy superiores a las habituales para tratar la hipertensión arterial sistémica. Estos requerimientos posológicos son imprevisibles y pueden acompañarse de efectos adversos llamativos. Por eso, suele efectuarse una comprobación de la relación entre dosis y respuesta, a través de la monitorización permanente de la presión en la PA para detectar la dosis eventualmente eficaz. En la mayoría de los centros se aconseja alcanzar esta dosis deseada de forma gradual para minimizar los efectos adversos, a medida que la circulación general se acomoda al efecto farmacológico. Según algunas bases de datos no controladas y más recientes, es probable que los AC resulten aún menos eficaces de lo que se pensaba,[10] lo que podría exigir una definición más rigurosa y diferente de la «capacidad de respuesta aguda a los vasodilatadores» para detectar a la población que responde a este grupo terapéutico. Desde la introducción de algunos grupos de vasodilatadores pulmonares selectivos para administración oral no está clara la utilidad del tratamiento aislado con AC y su uso clínico varía mucho. Los AC pueden surtir efectos inótropos negativos y están contraindicados, según se cree de forma general, entre los pacientes que acuden al médico con una elevación importante de la presión auricular derecha o un descenso llamativo del gasto cardíaco.

No está clara la utilidad del denominado *tratamiento convencional de la HAP* –con warfarina, oxígeno, digoxina y diuréticos–. El beneficio de la warfarina se ha extrapolado a partir de análisis de subgrupos de estudios monocéntricos retrospectivos, y se basa en datos patológicos de biopsias pulmonares y estudios *post mortem* que confirman la trombosis *in situ* dentro de los vasos pulmonares. En general, se aconseja tratamiento con warfarina hasta obtener un índice internacional normalizado (INR) de 2 a 3, según el riesgo individual de hemorragia. En los RCT multicéntricos recientes con otros preparados para combatir la HAP se ha señalado que del 51 al 86% de los pacientes reclutados tomaban anticoagulantes orales.

La administración a corto plazo de digoxina ejerce efectos hemodinámicos beneficiosos sobre la HAP.[16] Sin embargo, no se ha investigado la administración duradera de digoxina a pacientes con disfunción de las cavidades cardíacas derechas como consecuencia de HAP. El uso de digoxina a corto plazo en esta situación está disminuyendo: en los RCT multicéntricos recientes se ha descrito que del 18 al 53% de los sujetos recibían digoxina en ese momento. El tratamiento diurético, que facilita el control de volumen, tampoco se ha estudiado en los estados crónicos. Se ha documentado su uso por una cifra del 49 al 70% de los pacientes de los RCT multicéntricos recientes con otros preparados frente a la HAP. El uso de oxígeno no tiene ningún respaldo, aparte del definido para los pacientes correspondientes con enfermedad pulmonar crónica e hipoxemia.

En el último decenio, el modelo de la monocapa de vasoconstricción en la HAP ha sido reemplazado por el paradigma de la inflamación de la pared vascular expuesto más arriba, junto con otros mecanismos de lesión inicial y progresión de la enfermedad. La introducción de los nuevos tratamientos refleja este cambio de concepción sobre la hepatobiología de la enfermedad. El tratamiento moderno de la mayoría de los pacientes afectados se centra en los mediadores de la quimiotaxia, la proliferación celular y la diferenciación y regulación de los péptidos vasoactivos y factores de crecimiento. Estos mediadores comprenden, en la actualidad, prostanoides (por vía i.v., inhalada y oral), antagonistas de la endotelina e inhibidores de PDE.

Prostanoides

Los estudios clínicos multicéntricos y aleatorizados más tempranos se centraron en la administración i.v. de prostaciclina (epoprostenol). Los pacientes tratados con epoprostenol y el tratamiento convencional obtuvieron una mayor supervivencia y mejor tolerancia al esfuerzo, aumento del gasto cardíaco y descenso de las resistencias vasculares pulmonares, en comparación con los testigos que recibieron el tratamiento convencional únicamente.[17] Estos resultados se han confirmado en pacientes tanto con HAPi como con HAP asociada a esclerodermia; se ha descrito un beneficio en un plazo más largo en varios estudios ulteriores (fig. 39-3).[18] Sin embargo, los costes personales y económicos del epoprostenol son diversos y se necesita su administración continua a través de una bomba personal comercializada, conectada mediante un sistema tubular a un catéter venoso permanente y central, junto con la mezcla diaria personal del medicamento. Entre los efectos secundarios frecuentes de este medicamento se encuentran la rubefacción, la cefalea, un dolor característico en la mandíbula con el primer bocado, el dolor óseo y muscular, las infecciones locales y generales, las náuseas, la diarrea, la hipotensión, la taquifilaxia y la posible HP de rebote, potencialmente mortal, durante la retirada. La dosis habitual suele variar entre 0,5 y 2 ng/kg/min; los ajustes dependen del efecto y de la taquifilaxia y suelen realizarse cada 3-10 días, aunque a veces es necesario un ajuste más rápido. Al final, puede observarse un efecto meseta y no es necesario incrementar más la dosis. Para garantizar la idoneidad de la dosis y evitar la sobredosificación se precisa un estudio hemodinámico periódico invasivo. Esta medicación se encuentra actualmente aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para tratar a pacientes con HAP con una categoría funcional III o IV de la OMS. El coste farmacéutico oscila entre unos 33.000 y 75.000 dólares al año y la utilidad de la medicación es limitada; la distancia recorrida en 6 min mejora de 20 a 30 m y la supervivencia se prolonga hasta el 63% a los 3 años. Los elementos que predicen la supervivencia al comenzar el tratamiento son la categoría funcional (pronóstico desfavorable si la distancia inicial recorrida en 6 min es < 250 m), el índice cardíaco, la presión media en la aurícula derecha (pronóstico desfavorable si ≥ 12 mmHg) y la presión media en la AP; los elementos pronósticos de la supervivencia al cabo de 1 año de tratamiento son la mejora del índice cardíaco y el descenso de la presión auricular derecha.

Los estudios clínicos multicéntricos y aleatorizados, en todos los cuales se exigió un cateterismo del corazón derecho para la inclusión en ellos, han revelado efectos favorables de otros prostanoides. En el estudio con treprostinil se evaluó la administración subcutánea (s.c.) de este análogo tricíclico bencidínico de la prostaciclina.[19] En este RCT doble ciego, de 12 semanas, se incluyó a 470 pacientes (81% mujeres) con una edad media de 44 años y una HAP de etiología diversa: 271 pacientes sufrían HAPi, 90 una enfermedad del tejido conjuntivo y 109 una cardiopatía congénita. La capacidad funcional alcanzó II según la OMS en el 12%, III en el 81% y IV en el 7%, y la distancia basal media recorrida en 6 min fue de 327 m. El tratamiento con el medicamento del estudio se inició en una dosis de 1,25 ng/kg/min y la posología se aumentó cada semana. Las variables comprendieron la mejoría de la distancia recorrida en 6 min y de los parámetros hemodinámicos. Al terminar el estudio solo se apreció una diferencia de 10 m entre la distancia recorrida en 6 min por cada uno de los grupos estudiados. Sin

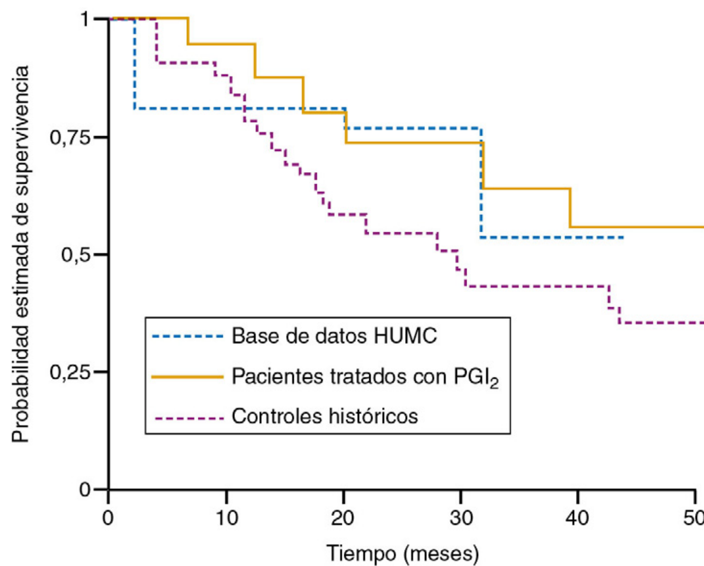


FIGURA 39-3 Supervivencia tras el tratamiento con epoprostenol de la hipertensión arterial pulmonar grave. *HUMC,* Hackensack University Medical Center; *NIH,* National Institutes of Health; *PGI$_2$,* prostaciclina. *(Modificado de Shapiro SM, Oudiz RJ, Cao T, et al. Primary pulmonary hypertension: improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion.* J Am Coll Cardiol *1997;30:343-349.)*

embargo, esta diferencia aumentó al alcanzar la dosis final tolerada del medicamento: incremento de 36,1 ± 10 m al aplicar una dosis del medicamento del estudio mayor de 13,8 ng/kg/min. Los efectos beneficiosos persistieron a los 18 meses de tratamiento y el efecto secundario más habitual consistió en dolor en el lugar de la infusión. Los demás efectos secundarios se asemejaron a los descritos con el epoprostenol. En otros estudios se ha comprobado que el treprostinil i.v. también mejora la distancia recorrida en 6 min.[20] Esta medicación (tanto i.v. como s.c.) está aprobada, en la actualidad, por la FDA para tratar a los pacientes con HAP y una categoría funcional de la OMS de II a IV «para disminuir los síntomas asociados con el ejercicio». Ofrece la ventaja de ser un compuesto más estable que precisa una bomba mecánica más pequeña, con una menor demanda de almacenamiento, y, como se ha señalado antes, se puede administrar por vía s.c. El dolor en el lugar de la inyección es frecuente, pero se han diseñado algunas estrategias para reducir este efecto secundario. El coste del tratamiento anual se ha estimado en 93.000 dólares.

En el Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European Trial (ALPHABET) se evaluó el beraprost, un análogo de la prostaciclina para administración oral.[21] En este RCT doble ciego, de 12 semanas, se reclutó a 130 pacientes con una edad media de 45 años. Las mujeres representaron el 62% del grupo y las causas de la HAP fueron, de nuevo, diversas: 63 enfermos presentaban HAPi; 13, una enfermedad del tejido conjuntivo; 24, una cardiopatía congénita; 21, una hipertensión portal, y 9, una infección por VIH. La capacidad funcional de la OMS en el momento del reclutamiento era de II (50%) y III (50%) y la distancia basal media recorrida en 6 min correspondía a 373 m. El medicamento del estudio se inició en una dosis de 20 μg por vía oral, cuatro veces al día, y se efectuaron incrementos semanales de la dosis. Las dosis diarias máxima y mediana de beraprost fueron 480 y 320 μg, respectivamente. Las variables determinadas a las 12 semanas abarcaron la distancia recorrida en 6 min, los parámetros hemodinámicos y el índice de disnea de Borg. Al terminar el estudio se apreció una diferencia de casi 30 m entre la distancia recorrida en 6 min por los distintos grupos. Esta diferencia resultó más pronunciada entre los pacientes con HAPi en comparación con los que presentaban otros tipos de HAP. El efecto beneficioso continuado del medicamento desapareció al cabo de 1 año en un estudio posterior; este preparado no se encuentra aprobado, en el momento actual, por la FDA para su uso en la HAP.[22]

En el estudio Aerosolized Iloprost Randomized (AIR) se investigó el iloprost, un análogo de la prostaciclina para inhalación.[23] En este estudio doble ciego y aleatorizado, el reclutamiento se basó en la distancia basal recorrida en 6 min (media: 323 m). La dosis inicial del medicamento

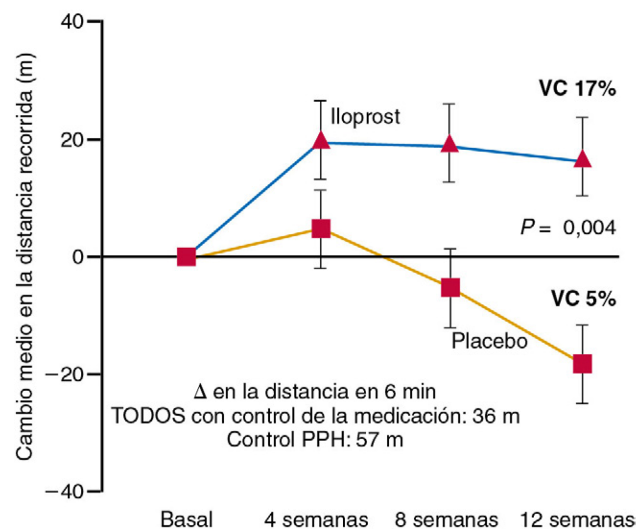


FIGURA 39-4 Capacidad funcional en la hipertensión arterial pulmonar grave: tratamiento con iloprost. *HPP,* hipertensión pulmonar primaria; *VC,* variable combinada. *(Modificado de Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension.* N Engl J Med *2002;347:322-329.)*

del estudio fue de 2,5 a 5 μg, en 6 a 9 inhalaciones diarias, con descansos nocturnos; la dosis se ajustó en los primeros 8 días. La variable combinada, medida a las 12 semanas, se definió por una mejora del 10% en la distancia recorrida en 6 min y una mejora de la clase funcional de la OMS, los parámetros hemodinámicos, el índice de disnea de Borg y la calidad de vida (CV). Entre los 203 pacientes reclutados, el 67% de ellos, mujeres, había 102 con HAPi, 35 con enfermedad del tejido conjuntivo, 57 con HAP tromboembólica crónica y 9 con HAP relacionada con anorexígenos. La edad mediana en el momento del reclutamiento era de 51 años y la capacidad funcional de la OMS en ese mismo instante representaba III (59%) o IV (41%). Al concluir el estudio, el 17% de los enfermos tratados con iloprost, frente al 4% de los tratados con un placebo, habían alcanzado la variable principal. Se describió una diferencia de 36 m entre la distancia recorrida en 6 min por los grupos de estudio (fig. 39-4). Esta diferencia resultó más acusada para los pacientes con HAPi que para aquellos con otros desencadenantes de la HAP. La FDA aprobó en 2004 el iloprost para tratar a los pacientes con HAP y síntomas de una categoría funcional III o IV de la OMS.

En el estudio Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) se examinó el treprostinil inhalado entre 235 pacientes con HAP (56% con HAPi o HAP familiar [HAPf], 33% con enfermedad del tejido conjuntivo y 11% con otras causas) que ya recibían tratamiento oral de la HAP (70% con bosentán, 30% con sildenafilo) desde prácticamente 2 años, por término medio, antes de comenzar a inhalar el treprostinil.[24] La edad media era de 33 años y el 81,2% de los sujetos del estudio pertenecían al sexo femenino. La inmensa mayoría de los pacientes presentaban una categoría funcional III de la OMS (98%) y el resto una categoría IV; la distancia basal recorrida en 6 min fue de 348 m. Al cabo de 12 semanas se observó un incremento de 20 m en la distancia recorrida, en comparación con el placebo ($P = 0{,}0004$). Los sujetos cuya distancia recorrida se situaba en el cuartil basal más bajo experimentaron la mejoría máxima (incremento medio de 49 m). Se advirtieron mejoras de las cifras del NT-propéptido natriurético cerebral y de la CV pero no de la categoría funcional ni del tiempo hasta el deterioro clínico. En comparación con el placebo, los efectos secundarios con una incidencia significativamente mayor entre los sujetos tratados con treprostinil consistieron en tos (54 frente a 29%), cefalea (41 frente a 23%) y rubefacción (15 frente a < 1%). La FDA aprobó en 2009 el treprostinil en inhalación como tratamiento de la HAP para mejorar la capacidad de esfuerzo de los pacientes con una categoría funcional III y HAPi, HAPf o HAP asociada a enfermedad del tejido conjuntivo.

En este momento no está aprobado ningún vasodilatador pulmonar para tratar la HP con categoría funcional III de la OMS asociada a enfermedades pulmonares o hipoxemia, y no está claro cómo debe actuarse frente a estos casos cuando se sospecha, por la clínica, una HAP asociada. Hay que señalar que el tratamiento inhalatorio, sea con treprostinil o con iloprost, suele elegirse como medida inicial para los pacientes con una enfermedad parenquimatosa pulmonar con repercusión clínica y elevación asociada de las resistencias vasculares pulmonares desproporcionada al grado de afectación pulmonar. A menudo, se escoge tratamiento inhalatorio con la creencia de que producirá un menor deterioro de la relación V/Q en estos casos; sin embargo, la utilidad de este tratamiento suscita controversia y, por eso, está sujeto a un escrutinio activo.

Antagonismo de los receptores de endotelina

La endotelina y sus receptores desempeñan una función compleja en la regulación de la función arterial, la presión arterial sistémica y la función vascular pulmonar.[25,26] La endotelina 1 es un péptido con una cadena de 21 aminoácidos que desempeña, en principio, una importante misión en la fisiopatología de la HAP. Hay dos receptores fundamentales de la endotelina 1, el A (ETA) y el B (ETB), con efectos fisiológicos muy diferentes.[26,27] La activación de ETA produce vasoconstricción y la de ETB una respuesta más compleja, que incluye un efecto vasodilatador importante. La activación de los receptores ETB también ocasiona más elevaciones de las aminotransferasas hepáticas y, por esta razón, se cree que los antagonistas específicos de ETA proporcionan mayor beneficio que el bloqueo no selectivo de los receptores ET. Los dos antagonistas de los receptores ET aprobados por la FDA son teratógenos y tienden a producir edema periférico.

El Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy (BREATHE) consistió en una serie de estudios para examinar la seguridad y la eficacia de un antagonista combinado de ETA y ETB, el bosentán, en el tratamiento de la HAPi y de otras formas de HAP. El estudio BREATHE-1 fue un estudio aleatorizado y doble ciego, en el que el reclutamiento dependió de la distancia basal recorrida en 6 min (distancia media: 335 m).[28] El medicamento del estudio se empezó a administrar a razón de 62,5 mg por vía oral, dos veces al día, durante 4 semanas y luego se incrementó hasta 125 o 250 mg, dos veces al día durante 12 semanas. Las variables principales determinadas a las 16 semanas comprendieron la distancia recorrida en 6 min, los parámetros hemodinámicos, el índice de disnea de Borg y la categoría funcional de la OMS. En este estudio se reclutó, en total, a 213 pacientes: el 79% eran mujeres, 151 sufrían HAPi y 62 una enfermedad del tejido conjuntivo. La edad media en el momento del reclutamiento era de 48 años y la capacidad funcional basal correspondía a III (92%) o IV (8%). Al terminar el estudio se describió una diferencia de 44 m entre la distancia recorrida en 6 min por los grupos de estudio (fig. 39-5). Los beneficios persistieron durante el seguimiento a largo plazo y los efectos secundarios más

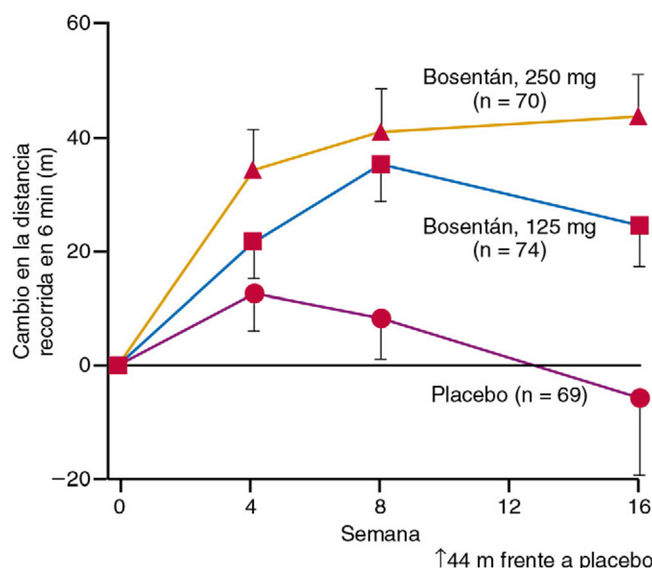


FIGURA 39-5 Capacidad funcional en la hipertensión arterial pulmonar grave tratada con bosentán. *(Modificado de Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension.* N Engl J Med *2002;346:896-903.)*

comunes fueron anomalías de las pruebas de función hepática (PFH), que exigieron verificaciones mensuales de los analitos hepáticos entre los pacientes a quienes se les había prescrito este medicamento, así como una anemia leve, probablemente dilucional. La FDA aprobó posteriormente el uso de bosentán por pacientes con HAP y una categoría funcional III o IV. El coste anual del tratamiento con bosentán excede, en este momento, de 40.000 dólares.[29]

Los estudios Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Efficacy Studies (ARIES-1 y ARIES-2) se realizan, en este momento, con ambrisentán, un antagonista más específico de los receptores ETA para administración oral. Estos estudios se han realizado sobre pacientes con HAPi o HAP asociada al consumo de anorexígenos, infección por VIH o enfermedad del tejido conjuntivo,[30] y la mayoría de los sujetos se encontraba en una categoría funcional II o III (38 y 55%, respectivamente). El ambrisentán se ha administrado en dosis de 1 a 10 mg, y la variable principal fue la variación en la distancia recorrida en 6 min al cabo de 12 semanas. El incremento en la distancia recorrida con las dosis de ambrisentán de 5 y 10 mg representó 31 y 51 m, respectivamente, tras la corrección con el placebo ($P < 0{,}01$ frente al placebo en ambos casos); al mismo tiempo, la concentración plasmática de BNP disminuyó en el subgrupo de 110 sujetos, en los que se analizó este marcador. Una cuarta parte de los sujetos tratados con ambrisentán en el estudio ARIES-1 sufrieron edema periférico; del 3 al 10,4% de los enfermos mostraron congestión nasal dependiente de la dosis. Entre los 280 sujetos que terminaron la extensión abierta del estudio durante 48 semanas, el incremento en la distancia recorrida se mantuvo (media de 39 m, en comparación con el valor basal). Curiosamente, ninguno de los sujetos tratados con ambrisentán presentó una triplicación de las cifras de aminotransferasa. La FDA aprobó en 2007 el ambrisentán (5 o 10 mg por vía oral, una vez al día, comenzando con 5 mg) para el tratamiento de la HAP. En marzo de 2011, la FDA retiró la advertencia sobre la posible hepatotoxicidad y concluyó que no estaba indicada la vigilancia mensual de las PFH. El coste del medicamento para 1 año de tratamiento roza los 55.000 dólares.

Inhibición de la fosfodiesterasa

La inhibición de la PDE, en particular de la PDE-5, bloquea el metabolismo del monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), potencia la relajación mediada por GMPc y la inhibición del crecimiento de las células del músculo vascular liso en los pulmones de los pacientes con HAPi, además de mejorar, en principio, los resultados clínicos. Los estudios recientes han hecho que la FDA apruebe este tratamiento de la HAP.

El citrato de sildenafilo, un inhibidor oral de la PDE-5, se evaluó en un estudio aleatorizado y doble ciego, en el que el reclutamiento se basó en la distancia recorrida en 6 min (distancia media: 344 m).[31] Después de 12 semanas de tratamiento con 20, 40 u 80 mg, tres veces al día, los

investigadores midieron la distancia recorrida en 6 min, los parámetros hemodinámicos, el índice de disnea de Borg y la categoría funcional de la OMS de 277 pacientes. El 75% de los sujetos del estudio eran mujeres y 175 sufrían HAPi; 87, una enfermedad del tejido conjuntivo, y 18, cortocircuitos pulmonares sistémicos congénitos reparados. La edad media en el momento del reclutamiento era de 49 años y la capacidad funcional basal se correspondía con II (39%), III (58%) o IV (3%). Al terminar el estudio, se advirtió una diferencia de 45 a 50 m entre la distancia recorrida en 6 min por los grupos tratados con sildenafilo y los que habían recibido un placebo; no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las distintas dosis. Los parámetros hemodinámicos (índice cardíaco y resistencias vasculares pulmonares) mejoraron más con las dosis más altas. Los efectos clínicos beneficiosos persistieron durante el año de seguimiento y los efectos secundarios más comunes abarcaron rubefacción, dispepsia y diarrea. La FDA aprobó posteriormente el uso de sildenafilo por los pacientes con HAP. El coste anual por año de tratamiento se aproxima a 13.000 dólares.[29]

El tadalafilo es un inhibidor de PDE-5, de acción más larga, que se administra en una sola toma diaria. En el estudio Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) se aleatorizó a 405 pacientes, cuya HAP tenía una causa idiopática, familiar o inducida por anorexígenos, secundaria a una enfermedad del tejido conjuntivo o a una cardiopatía congénita; se administraron placebo o dosis diversas (de 2,5 a 40 mg) de tadalafilo durante 16 semanas y, como variable principal, se evaluó la mejoría de la distancia recorrida en 6 min.[32] La mayoría de los sujetos tenían una categoría funcional III (aproximadamente 65%) y el resto, sobre todo, II (aproximadamente 30%). Llama la atención que algo más de la mitad estuvieran recibiendo ya tratamiento con bosentán. Los grupos tratados con 10, 20 y 40 mg experimentaron una mejoría significativa, y dependiente de la dosis, de la distancia recorrida, pero solo la dosis de 40 mg satisfizo el valor preespecificado de significación estadística, incrementando la distancia recorrida en 33 m, en comparación con el placebo ($P < 0,01$). La mejora de la distancia recorrida en 6 min entre los pacientes, que no habían recibido ningún tratamiento previo, resultó en principio mayor que la observada entre los tratados con bosentán (44 frente a 23 m); esta mejoría se mantuvo, aparentemente, en un subgrupo grande de pacientes vigilados durante más de 44 semanas. El episodio adverso más común, probablemente relacionado con el tadalafilo fue la cefalea (20-40% de los sujetos). Un número reducido de pacientes experimentó reacciones adversas más graves, como obstrucción de la arteria retiniana, priapismo e hipotensión. La FDA aprobó en mayo de 2009 la dosis diaria de 40 mg de tadalafilo para mejorar la capacidad de esfuerzo de los pacientes con HAP. El coste anual medio del tratamiento varía entre 10.000 y 12.000 dólares.

La utilidad del tratamiento combinado frente a la HAP no está clara.[33,34] Casi todos los tratamientos actuales, si se exceptúa el treprostinil inhalado, se han aprobado a partir de estudios controlados con placebo. La práctica clínica actual parte, de ordinario, del tratamiento con un único preparado y la elección depende del tipo de HP, la categoría funcional y la comorbilidad. Un subgrupo llamativo de pacientes experimentó una mejoría sintomática insuficiente con un tratamiento concreto y muchos médicos optan por añadir un segundo preparado con un mecanismo fisiológico distinto. Así, un paciente con síntomas de la categoría funcional IV podría iniciar tratamiento con epoprostenol i.v. y subir paulatinamente la dosis hasta que no tolerara ningún incremento más por los efectos adversos. Entonces se podría prescribir un segundo medicamento, con un mecanismo diferente, como un bloqueante de los receptores de endotelina o un inhibidor de PDE. Son pocos los estudios rigurosos que respaldan esta actuación y, en principio, resulta difícil obtener datos de RCT. En el otro extremo del espectro, los pacientes con síntomas de categoría funcional II o III podrían iniciar alguno de los tratamientos por vía oral. Si después de varios meses no se aprecia una mejoría adecuada, el clínico podría optar por añadir un segundo medicamento. Las guías actuales publicadas por los expertos en el tratamiento de la HAP respaldan este tipo de estrategia (fig. 39-6).[35]

El estudio TRIUMPH indica que el tratamiento combinado puede añadir un beneficio discreto si se agrega treprostinil en inhalación al bosentán o al sildenafilo.[24] Los resultados de los estudios publicados hasta la fecha son variables, pero los tratamientos combinados constituyen un tema de investigación activa, que debería generar datos clínicos que facilitaran el abordaje terapéutico basado en la evidencia.

Septostomía auricular

La justificación de la septostomía auricular como tratamiento de los pacientes con HAPi se basa en la idea de que una comunicación interauricular o un orificio oval permeable confieren, al parecer, cierto beneficio a los enfermos con HAPi.[36] Se ha propuesto que, en el seno de una HP grave, con disfunción VD y gasto cardíaco bajo, una comunicación interauricular con cortocircuito de derecha a izquierda preservaría el gasto cardíaco, si bien a expensas de una hipoxemia arterial sistémica. En un estudio de cohortes se describió una mayor supervivencia entre los pacientes tratados con septostomía auricular, en comparación con los testigos históricos.[37] Las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas a la intervención fueron altas en los primeros estudios, pero se redujeron considerablemente en las manos de expertos. No se han efectuado estudios aleatorizados, por lo que este tipo de tratamiento constituye una opción razonable solo en aquellos centros que disponen de la experiencia suficiente y solo para los pacientes que no disponen de ningún otro tratamiento alternativo como puente hacia el trasplante.

Trasplante para la hipertensión arterial pulmonar idiopática

El trasplante de un solo pulmón, de los dos pulmones, o de corazón y pulmón se ha aplicado a los enfermos con HAP grave y la supervivencia a los 5 años se aproxima al 50%. Las tasas de morbilidad y mortalidad de la intervención son mucho mayores cuando el trasplante se efectúa por una HAP que por otros tipos de enfermedad pulmonar. El trasplante deberá reservarse para pacientes selectos con HAP refractaria al tratamiento conservador hasta que mejoren los índices de CV o las ventajas para la supervivencia con los cambios en las técnicas quirúrgicas y las medidas conservadoras de soporte.

Algoritmos de tratamiento conservador

En EE. UU., la prescripción de los tratamientos i.v. y no parenterales modernos de la HAP se centra en las modalidades aprobadas por la FDA y se aplica a pacientes con una categoría funcional concreta de la OMS, en los que se ha examinado la medicación aprobada. Así, los prostanoides se administran a pacientes con una categoría funcional IV, y el bosentán, el ambrisentán, el treprostinil, el iloprost, el sildenafilo o el tadalafilo, a aquellos con una categoría funcional III (v. fig. 39-6). Si el enfermo no responde a la prueba diagnóstica inicial de provocación aguda con vasodilatadores y, en consecuencia, no puede aspirar al tratamiento con AC, las recomendaciones terapéuticas de nuestro grupo son estas:

- Categoría funcional II de la OMS: comenzar el tratamiento por vía oral con sildenafilo, tadalafilo, bosentán o ambrisentán. Las alternativas pasan por el treprostinil en inhalación o por vía s.c. A menudo, se prefiere el tratamiento inhalado para los pacientes con una enfermedad parenquimatosa pulmonar concomitante.
- Categoría funcional III de la OMS: comenzar con un preparado para administración oral o inhalatoria y plantear el tratamiento i.v. primario en casos concretos. Las opciones pasan por el bosentán, el ambrisentán, el sildenafilo o el tadalafilo o el iloprost o el treprostinil en inhalación.
- Categoría funcional IV de la OMS: comenzar con el prostanoide epoprostenol i.v., reservando el treprostinil como alternativa. Se puede administrar un prostanoide inhalado (iloprost o treprostinil) si el paciente no tolera el tratamiento i.v. Plantear el tratamiento oral adicional 4 a 12 semanas después, si no ocurre una mejoría clínica sustancial.

Estas recomendaciones se basan en los medicamentos aprobados por la FDA y en otras modalidades, como beraprost, disponibles en otros países. Los pacientes con una categoría funcional IV, cuyos síntomas no mejoran hasta una categoría II después de varios meses de tratamiento, y aquellos con una elevación persistente de la presión auricular derecha (AD) o un gasto sistémico reducido suelen ser remitidos para plantear el trasplante de pulmón o de corazón y pulmón.[15] El deterioro de la categoría funcional, la aparición de nuevos síntomas de activación neurohormonal o un descenso superior al 10% de la distancia basal recorrida en 6 min con disnea progresiva exigen, de ordinario, una revisión completa de las posibles causas de deterioro y un ajuste terapéutico.

Tradicionalmente se solía disuadir a los pacientes con HAP de la actividad aeróbica importante. Muchas veces, esta actividad se

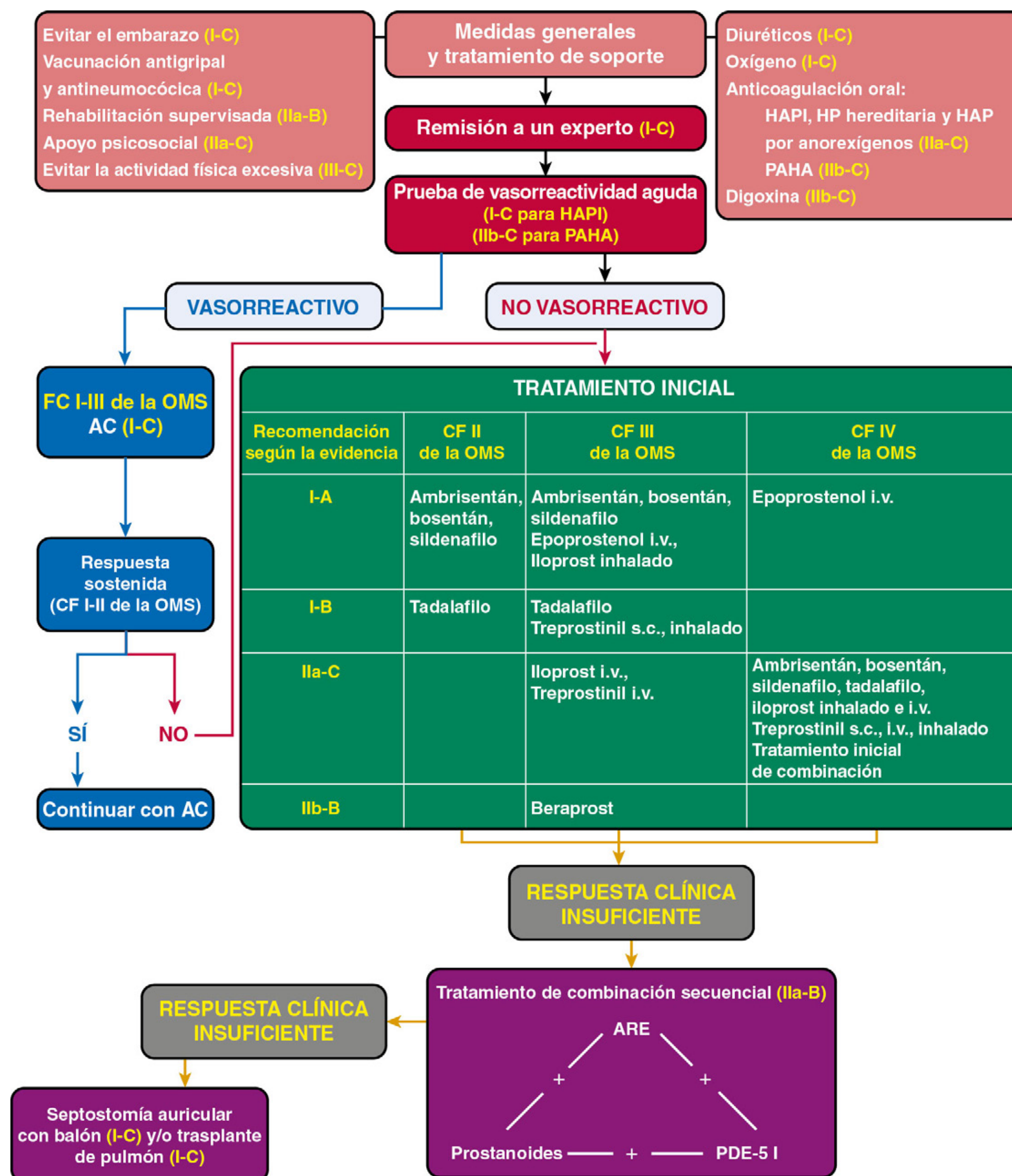


FIGURA 39-6 Algoritmo propuesto para el tratamiento. *AC,* antagonista del calcio; *ARE,* antagonista de los receptores de endotelina; *CF-OMS,* categoría funcional de la Organización Mundial de la Salud; *HAP,* hipertensión arterial pulmonar; *HAPA,* hipertensión arterial pulmonar asociada; *HAPi,* hipertensión arterial pulmonar idiopática; i.v., intravenosa; *PDE-5 I,* inhibidor de la fosfodiesterasa 5; *SAB,* septostomía auricular con balón; *s.c.,* subcutánea; *WHO-FC,* World Health Organization functional class. *(Tomado de Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology [ESC] and the European Respiratory Society [ERS], endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation [ISHLT].* Eur Heart J *2009;30[20]:2493-2537.)*

acompañaba de hipoxemia y desencadenaba síntomas que iban desde la disnea hasta el síncope. Sin embargo, en un estudio europeo, publicado en 2006, se comprobó la seguridad y la influencia positiva y marcada de un programa de ejercicios intensivos para 15 de 30 pacientes con HAP, a quienes se les había aleatorizado un programa de ejercicios intrahospitalario de 3 semanas seguido de un programa domiciliario de mantenimiento de 12 semanas. La población examinada era similar a la reclutada en los estudios aleatorizados de tratamiento conservador (edad media de 50 años, 67% mujeres, categoría funcional mayoritariamente III de la OMS), salvo por una distancia basal media recorrida en 6 min ligeramente mayor (aproximadamente 425 m). La distancia recorrida en 6 min por el grupo con un ejercicio intensivo mejoró en 111 m ($P < 0{,}0001$), en comparación con un placebo, mejoría superior al doble de la observada de forma habitual en los estudios farmacológicos. La CV y la categoría funcional de la OMS mejoraron de manera llamativa.[38] Aunque la estancia hospitalaria durante 3 semanas no constituya una opción realista para la mayoría de los enfermos de los sistemas modernos de atención sanitaria, este estudio confirma que el entrenamiento físico monitorizado suele constituir un método seguro y eficaz para mejorar la función y la CV de los pacientes con HAP. La restricción del ejercicio aeróbico ya no ocupa un lugar destacado en el tratamiento de la HAP.

Entre los pacientes con HAP no se han investigado suficientemente los tratamientos que respalden la función contráctil del ventrículo izquierdo (VI), la remodelación muscular reducida, la activación neurohormonal o la inflamación o que reduzcan la hipoxia alveolar. Por eso, se desconoce la utilidad de los β-bloqueantes, la nesiritida, los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) y la espironolactona dentro del arsenal terapéutico contra la HAP. Es necesario investigar con rigor los efectos de la disminución del estrés situacional, el soporte nutricional y el tratamiento de los trastornos respiratorios del sueño en esta población. En estos momentos se investigan los matices de los tratamientos combinados o de transición y se analizan los marcadores de respuesta a este tipo de tratamientos. Se ha descrito el uso de dispositivos implantados de registro hemodinámico continuo para monitorizar la presión en la AP que, al parecer, predicen las distancia recorrida en 6 min y la respuesta sintomática a los cambios de

tratamiento, pero todavía no se ha probado la capacidad de estos datos para facilitar el beneficio clínico.[39]

Hay que asesorar a los pacientes para que efectúen vuelos seguros. La mayoría de las líneas aéreas comerciales se encuentran presurizadas hasta un valor equivalente a 1.800-2.400 m por encima del nivel del mar; la hipoxia hipobárica aparece, de ordinario, entre 1.500 y 2.000 m. Se recomienda a los pacientes con HAP reposos frecuentes y el consumo concomitante de oxígeno. Otras cautelas prudentes son la elaboración de un plan de entrenamiento adaptado a los objetivos personales, fomentando la capacidad y el acondicionamiento aeróbicos y un control excelente de la piel, la cavidad bucal y las infecciones generales, aparte de los análisis periódicos de la función renal y hepática y del hemograma en el laboratorio. Los pacientes con HAP deben de estar atentos al consumo incluso de medicamentos sencillos, que se expenden sin receta, y que pueden alterar la función renal o hepática y necesitan recibir educación acerca de su enfermedad y de su tratamiento.

Nuevos paradigmas patobiológicos y asistenciales

Existe cada vez más evidencia a favor de la contribución de las anomalías genéticas (hereditarias) a la apoptosis y la capacidad de crecimiento de las células endoteliales, y la HAPi familiar y esporádica se ha vinculado con el receptor de la proteína ósea morfogenética BMPR2, miembro de la superfamilia de los factores de crecimiento tumoral (TGF) β. Se han reconocido otros vínculos con la angiopoyetina-1, la endoglina y la ALK 1, que codifica un receptor de BMP. La importancia del análisis de estas mutaciones génicas se ignora. De hecho, incluso el análisis de los familiares del paciente plantea verdaderos dilemas, ya que estas mutaciones no tienen, ni de lejos, una penetrancia completa.[40-43]

De acuerdo con un número creciente de datos, la lesión patognomónica de la HAP y de otras variantes de HAP, la lesión plexiforme, constituye una respuesta a la hipoxia o inflamación locales y representa una proliferación tumoral de células endoteliales. Esta proliferación es monoclonal en la HAPi y policlonal en las formas secundarias de HAP. Hasta la fecha no se ha logrado aclarar la relevancia funcional de estas lesiones y de sus componentes ni el control temporal del crecimiento vascular.[44]

Los marcadores de inflamación celular, estimulación matricial, crecimiento celular y actividad plaquetaria y coagulante se pueden investigar ahora dentro de la circulación así como *in situ*. Las alteraciones de la fractalcina (ligando 1 de las quimiocinas), RANTES, interleucina 1β, interleucina 6, ICAM soluble y VCAM, selectina P, selectina E, factor de von Willebrand, serotonina e inhibidor del activador del plasminógeno 1 se han descrito en muestras de biopsia y suero de pacientes con HAP. Sin embargo, es necesario caracterizar mejor, y correlacionar, los cambios de estos factores con la gravedad y la progresión de la enfermedad.[45,46]

Las anomalías en la activación de las células endoteliales (CE) constituyen el núcleo de los conocimientos y modalidades terapéuticas actuales en la HAP. Se ha probado la utilidad de la administración prolongada de óxido nítrico (NO), aunque todavía no se han orquestado estudios clínicos aleatorizados y es improbable que este tratamiento se muestre coste-efectivo debido al método con el que se usa y comercializa en la actualidad NO. Se han descrito anomalías de VEGF entre pacientes con HAP, pero no está claro si estas anomalías radican en la activación del esquema general de inflamación y constricción.

La importancia de la serotonina como desencadenante de la HAP se subrayó por el efecto de dexfenfluramina y fentermina (Phen-fen) y otros anorexígenos sobre los receptores de 5-hidroxitriptamina (5HT)-2A y 5HT-1B de las células musculares lisas (sM) de la AP.[47] Todavía no se ha establecido una teoría unificada de la activación serotonínica, y se han propuesto estudios terapéuticos con bloqueantes de los receptores de serotonina y trasportadores de serotonina. Es posible que otras alteraciones en los componentes celulares sM de los pacientes con HAP comprendan canales de potasio disfuncionales, dependientes del voltaje, que se pueden modificar con sustancias anorexígenas como aminorex, dexfenfluramina y fentermina.

La mayor producción de matriz extracelular (MEC) es otro rasgo característico de la HAP que cursa con alteraciones de la serina elastasa causantes de una elevación del factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF); esta última determina cambios en las metaloproteinasas de matriz (MMP), la producción de tenascina y la fosforilación de los receptores del factor de crecimiento, así como la proliferación de células sM.[48]

Embarazo y anticoncepción

El riesgo de muerte asociada al embarazo entre mujeres con HAP es importante. A pesar del uso de los modernos preparados vasoactivos pulmonares, las tasas de mortalidad actuales son tan solo marginalmente menores que las descritas con anterioridad (30 a 50%),[49,50] y el riesgo persiste durante semanas después del parto. Por eso, las mujeres con HAP grave no deben quedarse embarazadas y es necesario que repasen con detalle los métodos anticonceptivos. Si una mujer acude al médico durante el embarazo, el riesgo materno de su interrupción puede ser similar, si no mayor que en el momento de la presentación. El riesgo teratógeno de la warfarina es sustancial en las dosis habituales con las que se trata la HAP, pero la tromboembolia durante el embarazo de esta población hipercoagulable podría resultar catastrófica. Toda paciente que continúe el embarazo necesita una monitorización cuidadosa en centros regionales especializados, con acceso a todos los niveles de asistencia materna y fetal. El pilar de la atención pasa por una anticoncepción fiable y cabal, basada en la educación del paciente, aunque no se han investigado la idoneidad y la eficacia de los diferentes tratamientos –en particular, la anticoncepción hormonal– para esta población. La ligadura de trompas, al igual que cualquier otra cirugía no cardiopulmonar, acarrea riesgos notables de morbilidad y mortalidad a las pacientes con HAP y no debe efectuarse sin sopesar las alternativas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Newman JH, Fanburg BL, Archer SL, et al. Pulmonary arterial hypertension: future directions: report of a National Heart, Lung and Blood Institute/Office of Rare Diseases workshop. *Circulation* 2004;109(24):2947-2952.
2. The International Primary Pulmonary Hypertension Study (IPPHS). *Chest* 1994;105(2 Suppl):37S-41S.
3. Yamane K, Ihn H, Asano Y, et al. Clinical and laboratory features of scleroderma patients with pulmonary hypertension. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(11):1269-1271.
4. Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi EW. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1991;100(5):1268-1271.
5. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991;100(2):520-528.
6. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115(5):343-349.
7. Oya H, Nagaya N, Uematsu M, et al. Poor prognosis and related factors in adults with Eisenmenger syndrome. *Am Heart J* 2002;143(4):739-744.
8. Arkles JS, Opotowsky AR, Ojeda J, et al. Shape of the right ventricular Doppler envelope predicts hemodynamics and right heart function in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(2):268-276.
9. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327(2):76-81.
10. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111(23):3105-3111.
11. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990;81(6):1735-1743.
12. Kreutzer J, Landzberg MJ, Preminger TJ, et al. Isolated peripheral pulmonary artery stenoses in the adult. *Circulation* 1996;93(7):1417-1423.
13. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;103(1):10-13.
14. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;106(3):319-324.
15. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106(12):1477-1482.
16. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114(3):787-792.
17. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. the Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334(5):296-302.
18. Shapiro SM, Oudiz RJ, Cao T, et al. Primary pulmonary hypertension: improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(2):343-349.
19. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(6):800-804.
20. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest* 2006;129(3):683-688.
21. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(9):1496-1502.
22. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(12):2119-2125.
23. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347(5):322-329.



24. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(18):1915-1922.
25. Shao D, Park JE, Wort SJ. The role of endothelin-1 in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Res* 2011;63(6):504-511.
26. Schneider MP, Boesen EI, Pollock DM. Contrasting actions of endothelin ET(A) and ET(B) receptors in cardiovascular disease. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2007;47:731-759.
27. Ivy D, McMurtry IF, Yanagisawa M, et al. Endothelin B receptor deficiency potentiates ET-1 and hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J Physiol Lung Cellular Molecular Physiol* 2001;280(5):L1040-L1048.
28. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346(12):896-903.
29. Archer SL, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2009;361(19):1864-1871.
30. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117(23):3010-3019.
31. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353(20):2148-2157.
32. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119(22):2894-2903.
33. Meis T, Behr J. Pulmonary hypertension: role of combination therapy. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9(4):457-464.
34. Abraham T, Wu G, Vastey F, et al. Role of combination therapy in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Pharmacotherapy* 2010;30(4):390-404.
35. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30(20):2493-2537.
36. Rozkovec A, Montanes P, Oakley CM. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1986;55(5):449-458.
37. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension: a therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(2):297-304.
38. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;114(14):1482-1489.
39. Frantz RP, Benza RL, Kjellstrom B, et al. Continuous hemodynamic monitoring in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(7):780-788.
40. Du L, Sullivan CC, Chu D, et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003;348(6):500-509.
41. Newman JH, Wheeler L, Lane KB, et al. Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred. *N Engl J Med* 2001;345(5):319-324.
42. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001;345(5):325-334.
43. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1 Suppl)):S32-S42.
44. Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, et al. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1998;101(5):927-934.
45. Dorfmuller P, Zarka V, Durand-Gasselin I, et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(4):534-539.
46. Welsh CH, Hassell KL, Badesch DB, Kressin DC, Marlar RA. Coagulation and fibrinolytic profiles in patients with severe pulmonary hypertension. *Chest* 1996;110(3):710-717.
47. MacLean MR, Herve P, Eddahibi S, Adnot S. 5-hydroxytryptamine and the pulmonary circulation: receptors, transporters and relevance to pulmonary arterial hypertension. *Br J Pharmacol* 2000;131(2):161-168.
48. Cowan KN, Jones PL, Rabinovitch M. Elastase and matrix metalloproteinase inhibitors induce regression, and tenascin-C antisense prevents progression, of vascular disease. *J Clin Invest* 2000;105(1):21-34.
49. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(7):1650-1657.
50. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009;30(3):256-265.

CAPÍTULO 40 Enfermedad aórtica

Eric M. Isselbacher

Aneurismas de la aorta abdominal

Tratamiento quirúrgico

El mayor problema cuando se trata un aneurisma de la aorta abdominal (AAA) es su tendencia a la rotura. La tasa de mortalidad de la rotura es bastante alta: entre los participantes del Small Aneurysm Trial del Reino Unido, con un aneurisma abdominal roto, un 25% fallecieron antes de llegar al hospital y el 51% lo hicieron dentro del hospital sin poder operarse. La tasa de mortalidad quirúrgica del 13% que se operó llegó al 46% (frente al 4-6% de la cirugía programada), lo que arroja una supervivencia global a los 30 días de tan solo un 11%.[1] Para evitar el riesgo asociado de mortalidad, el tratamiento preferido para los aneurismas con un riesgo muy importante de rotura es la reparación quirúrgica programada.

Es bien sabido que el riesgo de rotura aumenta con el tamaño del aneurisma. En el Small Aneurysm Trial del Reino Unido se observó que los aneurismas menores de 4 cm corrían un riesgo anual de rotura del 0,3%; aquellos situados entre 4 y 4,9 cm, del 1,5%, y los comprendidos entre 5 y 5,9 cm, del 6,5%.[2] El riesgo de rotura de los aneurismas de 6 a 6,9 cm es del 10% y luego se eleva bruscamente hasta el 33% para los aneurismas de 7 cm o más. Pese a la menor prevalencia de los aneurismas abdominales entre las mujeres, cuando acuden muestran una posibilidad tres veces mayor de rotura que los hombres y ello sucede, además, con un diámetro menor de la aorta (diámetro medio de 5 cm en las mujeres frente a 6 cm en los hombres). La rotura también es más común entre los fumadores activos y los hipertensos.

Como el 80% de los AAA se expanden con el tiempo y del 15 al 20% lo hacen con rapidez (≥ 0,5 cm/año), el riesgo de rotura a veces aumenta paralelamente al tiempo. Por eso, la capacidad de predecir la velocidad de expansión del aneurisma aórtico ayudaría a estimar el riesgo en el futuro. Se cree que la tasa media de expansión del AAA se aproxima a 0,4 cm al año, pero las tasas de expansión dentro de una población varían mucho; de hecho, las de una misma persona varían a lo largo del tiempo. El tamaño basal del aneurisma quizá constituye el elemento que mejor predice la velocidad de expansión; los aneurismas mayores se expanden más deprisa que los pequeños, posiblemente como consecuencia de la ley de Laplace. Además, la velocidad rápida de expansión predice la rotura del aneurisma, sobre todo de los aneurismas abdominales con un diámetro de 5 cm o más; por eso, muchos cirujanos consideran que un tamaño grande y una expansión rápida representan indicaciones para la reparación.

El objetivo del tratamiento del AAA es prolongar la vida, evitando la rotura. La decisión de operar debe sopesar la evolución natural del aneurisma y las esperanzas de vida del paciente frente a la morbilidad y mortalidad previstas de la técnica quirúrgica planteada. La tasa de mortalidad operatoria varía entre el 4 y el 6% para la reparación programada del aneurisma de forma global, pero se reduce hasta apenas un 2% si el riesgo es bajo. Por el contrario, aumenta hasta el 19% para la reparación aórtica urgente, como ya se ha señalado, y representa el 50% cuando el aneurisma está roto. El tamaño del aneurisma sigue siendo el principal índice indicador de la reparación de los aneurismas asintomáticos. Durante muchos años, el debate se ha centrado en el diámetro mínimo del aneurisma que requiere cirugía. En dos pequeños estudios clínicos se ha investigado esta cuestión. En el Small Aneurysm Trial del Reino Unido se aleatorizó a 1.090 pacientes de 60 a 76 años con aneurismas aórticos pequeños (diámetro de 4 a 5,5 cm) para que se sometieran a cirugía programada temprana o a una vigilancia ecográfica regular.[3] No se halló ninguna diferencia a largo plazo entre la supervivencia del grupo con una cirugía temprana y la del grupo de vigilancia, si bien la mortalidad total al cabo de 8 años resultó algo menor en el grupo de cirugía temprana. De cualquier modo, como la tasa de mortalidad quirúrgica en este estudio representó el 5,8%, algunos profesionales han cuestionado si se habría obtenido un beneficio para la supervivencia con la cirugía temprana de haber resultado la tasa de mortalidad quirúrgica más baja. En un estudio similar, el Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study,[4] se ha propuesto lo contrario. En el ADAM se aleatorizó la reparación quirúrgica inmediata o la vigilancia semestral mediante ecografía tomográfica computarizada (TC) a 1.136 pacientes con pequeños aneurismas asintomáticos (diámetro de 4 a 5,4 cm). Pese a una mortalidad quirúrgica muy baja, del 2,1%, tras un seguimiento medio de 5 años no se advirtió ninguna diferencia en la supervivencia de ambos grupos. En términos generales, estos estudios apuntan que la cirugía no está indicada para la mayoría de los enfermos con aneurismas asintomáticos inferiores a 5,5 cm. No obstante, hay que admitir que los sujetos, a quienes se asignó al azar el grupo de vigilancia en estos estudios, fueron sometidos a un seguimiento clínico cuidadoso a través de medidas conservadoras y de una vigilancia periódica por imagen; este tipo de seguimiento cuidadoso no es el habitual en las consultas generales. Otra limitación importante es que estas dos poblaciones estudiadas se componían casi exclusivamente de hombres (Small Aneurysm Trial del Reino Unido: 78% de hombres; ADAM: 99% de hombres) y, dado que el riesgo de rotura del aneurisma es mayor y ocurre con un diámetro más pequeño entre las mujeres, quizá estos resultados no puedan aplicarse al sexo femenino.[5] De hecho, tras admitir que los aneurismas tienden a romperse con tamaños más pequeños entre las mujeres, el Joint Council of the American Association for Vascular Surgery y la Society for Vascular Surgery han recomendado formalmente que las mujeres con un aneurisma aórtico de 4,5 a 5 cm de diámetro se sometan a reparación programada.[6]

La reparación quirúrgica de la AAA consiste en abrir el aneurisma e insertar una prótesis sintética, generalmente fabricada con dacrón o politetrafluoroetileno (ePTFE; Gore-Tex) expandido. En ocasiones, todo lo que se necesita es un simple tubo aunque, con frecuencia, es necesario operar distalmente una o las dos arterias ilíacas para extirpar el aneurisma por completo. Si el aneurisma es grande, se puede dejar gran parte de la pared aneurismática *in situ,* a través de la denominada *técnica intrasacular de Creech,* lo que evita una necesidad de una disección extensa y reduce el tiempo de pinzamiento aórtico.

Otra alternativa menos invasiva a la cirugía reparadora abierta de la AAA es el uso de endoprótesis cubiertas expandibles que se implantan por vía percutánea (fig. 40-1). Se trata de un tubo protésico colapsable que se inserta por vía remota, por ejemplo a través de la arteria femoral y se empuja a través de la luz del aneurisma bajo guía radioscópica; luego, la prótesis se ancla en sus extremos proximal y distal con un sistema de adherencia expandible. Para reparar el aneurisma aórtico, la

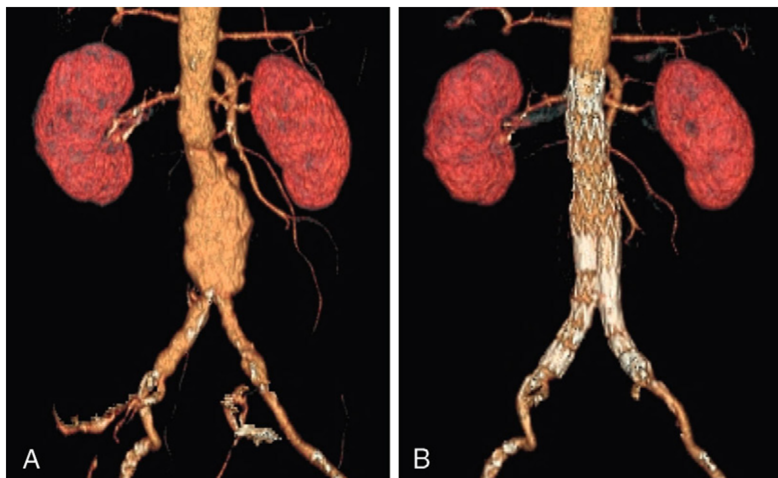


FIGURA 40-1 **A.** Aneurisma infrarrenal de la aorta abdominal con una dimensión aproximada de 6 cm. **B.** El aneurisma se trató con una endoprótesis que excluía el saco aneurismático de la circulación y que motivó su trombosis.

endoprótesis cubierta actúa como puente en la región del aneurisma, excluyéndolo de la circulación y permitiendo el paso del flujo sanguíneo aórtico en sentido distal a través de la luz de la endoprótesis cubierta. En ocasiones, las endoprótesis cubiertas están bifurcadas, con dos ramas en su extremo distal que se extienden hacia las arterias ilíacas primitivas si estos vasos también muestran aneurisma. La tasa de implantación satisfactoria de las endoprótesis cubiertas en diversas series ha oscilado, en el último decenio, entre el 78 y el 99% y en algunas series grandes recientes llega al 98%. A pesar de estos resultados favorables, solo del 30 al 60% de los enfermos con AAA tienen una anatomía del aneurisma que se adecúa para la reparación endovascular. Uno de los mayores problemas técnicos de la técnica de colocación de la endoprótesis cubierta, que aún no se ha solucionado, son las fugas endovasculares frecuentes que se detectan en la angiografía por el flujo persistente del contraste hacia el saco aneurismático ya que no es posible excluir por completo el aneurisma de la circulación aórtica. Estas fugas, si no se tratan, generan un riesgo continuo de expansión o rotura del aneurisma y obligan, a menudo, a segundas intervenciones.

En varios estudios controlados y aleatorizados (RCT) se han definido los resultados a corto y medio plazo de la reparación endovascular del aneurisma. En el estudio Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management (DREAM) se comparó la reparación abierta frente a la endovascular en 345 pacientes con aneurisma abdominal de 5 cm o más de diámetro, que eran aspirantes idóneos a cualquiera de estas técnicas. La tasa de mortalidad operatoria a los 30 días resultó significativamente menor en el grupo de reparación endovascular que en el de la reparación abierta: el 1,2 frente al 4,6%, respectivamente.[7] En el estudio Endovascular Aneurysm Repair (EVAR) se aleatorizó de manera análoga a 1.082 pacientes y se apreció un descenso significativo y casi idéntico en la tasa de mortalidad quirúrgica: el 1,7% en el grupo de reparación endovascular frente al 4,7% en el de reparación abierta.[8] En conjunto, estos estudios han suscitado entusiasmo porque revelaron un beneficio claro de la reparación endovascular sobre la mortalidad temprana.

Sin embargo, a pesar de estas tasas favorables de respuesta temprana, en los estudios longitudinales de reparación con endoprótesis cubiertas se han obtenido tasas de fracaso cercanas al 3% al año, de rotura del 1% y de conversión a reparación abierta del 2%, si se compara con las tasas de fracaso de la reparación abierta del 0,3%.[9] No debe sorprender, pues, que los resultados a medio plazo sean bastante menos alentadores. De hecho, en el estudio DREAM, las tasas de supervivencia acumulativas a los 2 años no difirieron, en verdad, entre la reparación endovascular y la abierta: el 89,7 y el 89,6%, respectivamente.[10] Más aún, en el estudio EVAR se observó un descenso persistente de la mortalidad asociada a los aneurismas al cabo de 4 años en el grupo tratado con la endoprótesis cubierta (4 frente a 7%; $P = 0{,}04$), pero no se halló ninguna diferencia en la mortalidad por todas las causas de ambos grupos.[11] Al cabo de 6 a 10 años se había perdido incluso el beneficio temprano sobre la mortalidad asociada al aneurisma como consecuencia, al menos en parte, de la rotura tardía de la prótesis.[12] Estos estudios indican que la reparación endovascular del aneurisma no brinda ninguna ventaja a largo plazo sobre la reparación abierta entre los enfermos idóneos para cualquiera de las dos intervenciones.

Al no existir un beneficio global a largo plazo de la endoprótesis cubierta sobre la reparación abierta, el uso de estas últimas para la reparación endovascular de los AAA se ha limitado, por lo general, a un subgrupo de pacientes, habitualmente los de mayor edad o aquellos con un riesgo quirúrgico alto. Con todo, hoy ni siquiera se tiene certeza de la utilidad de las endoprótesis cubiertas en estas circunstancias. En el estudio EVAR-2 recién publicado, los pacientes con grandes AAA, que fueron considerados ineptos para la reparación abierta debido al riesgo alto de muerte o de complicaciones, se asignó al azar la reparación endovascular con endoprótesis cubierta frente a ninguna intervención y se realizó un seguimiento de hasta 8 años.[13] Los investigadores observaron que la reparación endovascular comportaba una tasa significativamente menor de mortalidad asociada al aneurisma, sobre todo al prevenir la rotura tardía de este, pero no hubo ninguna diferencia en la mortalidad global al comparar con los testigos no intervenidos. Por consiguiente, no queda clara la utilidad de la reparación endovascular con endoprótesis cubierta de este tipo de población de alto riesgo.[14]

Tratamiento médico

La modificación de los factores de riesgo es fundamental para el tratamiento conservador de los AAA. La mayoría de los enfermos con AAA son fumadores de cigarrillos y, dado el mayor riesgo de rotura del aneurisma entre los fumadores activos, es necesario abandonar este hábito. Además, hay que controlar cuidadosamente la hipertensión.

Desde hace mucho tiempo se ha considerado que los β-bloqueantes reducen de forma importante el riesgo de expansión y rotura del aneurisma, y en los primeros estudios con animales se corroboró, en principio, esta idea. Sin embargo, los datos con seres humanos han resultado frustrantes. En varios estudios se ha comprobado que el tratamiento con propranolol no modifica de manera significativa la velocidad de crecimiento de los aneurismas más pequeños (diámetro < 4 cm) y carece de efecto clínico favorable solo en los de mayor tamaño.[15] Más aún, en la mayoría de los estudios, los pacientes toleraron mal los β-bloqueantes, lo que redujo los índices de calidad de vida (CV) y motivó tasas elevadas de retirada de la medicación β-bloqueante.[16] La ausencia de beneficio definitivo y la mala tolerancia de estos preparados han llevado a la Society of Vascular Surgery a declarar en su guía de 2009 que «no se recomienda el uso de β-bloqueantes para reducir el riesgo de expansión y rotura de los AAA».[17] Aún así, parece razonable administrar β-bloqueantes a los enfermos con aneurisma si existe alguna otra indicación para su uso.

Algunas líneas de evidencia respaldan la idea de que el sistema renina-angiotensina contribuye a la patogenia de los AAA y los datos obtenidos en estudios con animales señalan que el tratamiento con inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA) retrasa el crecimiento de los aneurismas de aorta en un modelo de aneurisma inducido por la elastasa de la rata.[18] Los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) han mostrado un efecto favorable parecido en algunos modelos animales, pero no en otros, aunque quizá ello se deba a los métodos empleados para inducir los aneurismas de aorta.[16] En un estudio, basado en la población, de casos y controles de pacientes de 65 años o más, ingresados en el hospital con el diagnóstico principal de AAA (roto o

no), Hackam et al.[19] observaron que el uso de IECA en los 3 a 12 meses anteriores al ingreso comportaba un riesgo significativamente menor de rotura del aneurisma (razón de posibilidades [RP]: 0,82; intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,74-0,9). Sin embargo, no se observó ningún descenso del riesgo con el uso de los β-bloqueantes o los ARA. Se trata de hallazgos prometedores, si bien no se ha ofrecido ninguna evidencia favorable a los IECA en otros estudios de aneurismas aórticos.[16] Se precisan estudios clínicos controlados y aleatorizados para probar una relación causal entre el uso de IECA y la mejora de los resultados.

La inflamación desempeña una función importante en la patogenia de los AAA. Se sabe que las estatinas poseen efectos antiinflamatorios, aparte de los hipolipemiantes; por eso, se ha confiado en que mejorarían los resultados de los enfermos con aneurisma. La evidencia de los modelos animales indica que las estatinas suprimen de forma significativa las concentraciones de la metaloproteinasa de matriz (MMP) 9 y reducen la velocidad de expansión del aneurisma.[20] De hecho, estos fármacos pueden resultar muy prometedores, según un estudio no aleatorizado de 130 pacientes con AAA que experimentaron una velocidad significativamente menor de crecimiento del aneurisma tras recibir estatinas ($P < 0{,}001$).[21] No obstante, gran parte de los datos favorables al tratamiento estatínico es de mala calidad y en un metaanálisis reciente, en el que se incluyeron siete estudios con datos de calidad, no se halló ningún indicio de que el tratamiento estatínico comportara una velocidad más baja de crecimiento del aneurisma.[22] No hay ningún RCT sobre el tratamiento estatínico de los aneurismas y, como la mayoría de los pacientes con AAA precisan tratamiento con estatinas para combatir otras enfermedades vasculares ateroescleróticas, es posible incluso que no pueda realizarse ningún estudio de esta naturaleza.

Otra modalidad farmacológica para inhibir la proteólisis consiste en usar tetraciclinas, que inhiben débilmente las MMP través de un mecanismo no relacionado con su actividad antibiótica. En los modelos animales de AAA, el tratamiento con doxiciclina o derivados de la tetraciclina sin actividad antibiótica redujo la producción de MMP-9 por la pared aórtica, preservó la elastina de la media y disminuyó la expansión aneurismática. En un modelo murino, la doxiciclina redujo de un 33 a un 66% el crecimiento del aneurisma en una concentración parecida a la obtenida con las dosis habituales en la especie humana.[23] Estos primeros datos de estudios humanos son alentadores. En una reciente investigación, Lindeman et al. comprobaron que el tratamiento preoperatorio con doxiciclina por vía oral durante 2 semanas reducía las cifras de MMP-9, disminuía en un 72% los neutrófilos de la pared aórtica y reducía el contenido de linfocitos T citotóxicos de la pared aórtica en un 95% en el tejido de la pared aneurismática resecado en el quirófano.[24] En un estudio relativamente pequeño de 92 sujetos, la roxitromicina, aplicada durante 28 días, redujo en un 44% la velocidad de expansión del aneurisma durante el primer año de seguimiento, pero únicamente en un 5% durante el segundo.[25] Otra vía para combatir el proceso inflamatorio de la pared aórtica es el tratamiento con inmunodepresores macrólidos. En un modelo de rata, el tratamiento con rapamicina, aplicado tras la inducción del aneurisma, redujo significativamente la velocidad de expansión del aneurisma en un 40% y las concentraciones de MMP-9 de la pared aórtica en un 54%, en comparación con los controles.[26] Sin embargo, al no existir datos de estudios clínicos aleatorizados, no se puede recomendar todavía el tratamiento de los pacientes con antibióticos o inmunodepresores para frenar el crecimiento del aneurisma.

Aneurismas de la aorta torácica

La etiología y el tratamiento de los aneurismas de la aorta torácica (AAT) dependen del segmento afectado de la aorta. Los AAT ascendente suelen obedecer a una degeneración de la media que ocurre, hasta cierto punto, con el envejecimiento y se acelera con la hipertensión. A edades más tempranas, la degeneración de la media se asocia, clásicamente, al síndrome de Marfan o a otras enfermedades del tejido conjuntivo, como el síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV (tipo vascular) o el síndrome de Loeys-Dietz. La degeneración de la media también se aprecia en el estudio histológico de la aorta ascendente de sujetos con una válvula aórtica bicúspide de origen congénito y aorta dilatada y entre aquellos con un síndrome familiar de AAT. Los aneurismas del cayado suelen ser contiguos a los de la aorta ascendente o descendente y pueden deberse a degeneración de la media, enfermedad ateroesclerótica, traumatismos previos o infecciones. La causa predominante de los AAT descendente es la ateroesclerosis.

La evolución natural de los AAT es el crecimiento a lo largo del tiempo; el riesgo de disección o rotura de la aorta aumenta conforme lo hace el diámetro del vaso. La tasa de rotura aórtica se acentúa cuando el aneurisma alcanza un diámetro de 5 cm, momento en el que el riesgo aumenta de forma significativa; el incremento prosigue para diámetros de 6 cm o más. Según un estudio observacional longitudinal de Yale,[26a] el riesgo relativo asociado a un diámetro del aneurisma de 5 a 5,9 cm es de 2,5, y el de otro con un diámetro de 6 cm o más, de 5,2, según un análisis de regresión logística multivariable de los elementos que predicen la disección o la rotura, en comparación con los aneurismas de menor tamaño.

Los objetivos del tratamiento de la AAT comprenden, por tanto, el uso de medicación y medidas generales para tratar de reducir la velocidad de crecimiento aórtico y el riesgo de rotura o disección del aneurisma e intervenir y reparar el segmento aórtico afectado en un momento oportuno, en el que los beneficios de la intervención superen, en principio, los riesgos.

Tratamiento quirúrgico

El momento óptimo para la reparación quirúrgica de los AAT se sigue desconociendo por motivos diversos. En primer lugar, hay pocos datos sobre la evolución natural de los aneurismas torácicos, en particular por lo que al resultado de la operación se refiere. En segundo lugar, dada la elevada incidencia de enfermedades cardiovasculares asociadas en esta población, muchos pacientes fallecen por otras enfermedades cardiovasculares antes de que el aneurisma llegue incluso a romperse. Por último, la cirugía de la aorta torácica acarrea riesgos importantes, sobre todo la del cayado y de la aorta descendente, que en muchas ocasiones superan los beneficios potenciales de la reparación. Así pues, no se ha establecido ningún umbral uniforme para la reparación aórtica.

Muchas de las recomendaciones que siguen se basan en las guías del American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) de 2010 para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con una enfermedad de la aorta torácica.[27] Según estas guías, ante aneurismas esporádicos o degenerativos de la raíz aórtica o de la aorta torácica ascendente se aconseja operar si el diámetro de la aorta es de 5,5 cm o más. No obstante, los enfermos con síndrome de Marfan o síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV corren, al parecer, un riesgo más alto de disección aórtica y, por eso, el umbral para la cirugía se reduce, en estos casos, a 5 cm. Este umbral puede disminuirse incluso hasta 4-5 cm si se trata de un buen aspirante a la intervención quirúrgica, si existen antecedentes familiares de rotura o disección de la aorta con un diámetro menor de 5 cm o si se detecta una insuficiencia aórtica llamativa. Por razones análogas, entre aquellos con una válvula aórtica bicúspide, la reparación de la aorta se aconseja si el diámetro de la raíz o de la aorta ascendente alcanza 5 cm o más.

Las personas con un síndrome de Loeys-Dietz tienden a morir a una edad joven por disección de una aorta con un diámetro relativamente pequeño, por lo que el umbral para la reparación quirúrgica también se reduce. En estos casos, se aconseja la operación si la raíz aórtica alcanza un diámetro interno de 4,2 cm o más en la ecocardiografía transesofágica (ETE) o un diámetro externo de 4,4 o 4,6 cm o más en la TC o resonancia magnética (RM).

La sustitución de la aorta torácica ascendente se aconseja asimismo cuando se aprecia un crecimiento rápido, que se define como 0,5 cm al año o más. No obstante, hay que recordar que las mediciones erróneas en los estudios de imagen hacen pensar, a menudo, en un crecimiento rápido de esta magnitud, de manera que, antes de decidir la operación basándose en este signo, hay que comparar dos juegos del mismo tipo de imágenes (p. ej., dos angiografías por TC), una al lado de la otra, efectuando mediciones equivalentes de cada una.

Aún más importante, estas recomendaciones se basan en el supuesto de que la constitución del paciente sea normal. Es indudable que el intervalo de diámetros aórticos «normales» depende directamente de la constitución del paciente; si el paciente es corpulento, hay que elevar el umbral para la cirugía y, si es delgado, hay que disminuirlo. Se han adoptado fundamentalmente dos métodos para corregir el umbral del tamaño aórtico según el tamaño corporal. El primero proviene del estudio de Svensson et al., que aconsejaron la reparación quirúrgica a los pacientes con síndrome de Marfan o con una válvula aórtica bicúspide, si la superficie transversal máxima, en centímetros cuadrados, de la

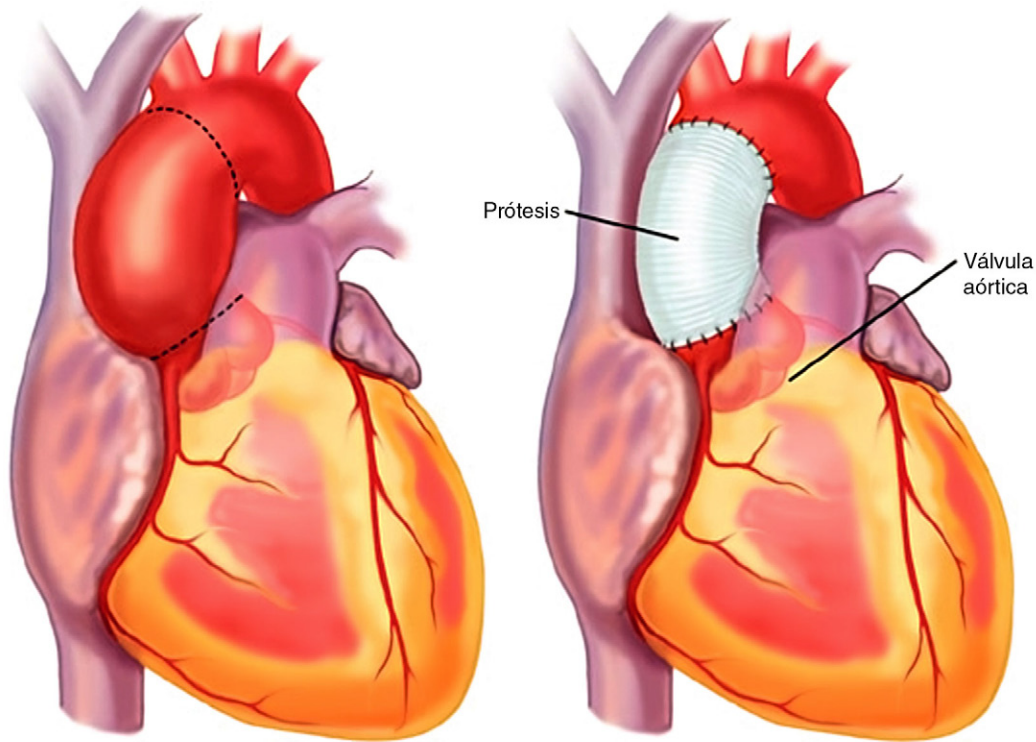


FIGURA 40-2 Reparación de un aneurisma de la aorta torácica ascendente con la interposición de una prótesis de dacrón que se extiende desde la unión sinotubular hasta un punto inmediatamente proximal a la arteria innominada. *(Copyright de Massachusetts General Hospital Thoracic Aortic Center. Usado con autorización.)*

aorta ascendente o de la raíz, dividida por la altura del paciente en metros, excedía de 10.[28,29] Por su parte, Davies et al.[30] crearon un índice del tamaño aórtico que equivale al diámetro de la aorta (en centímetros) dividido por la superficie corporal (en metros cuadrados) y estratifica a los pacientes en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, lo que guía el momento adecuado de la operación.

Ante un enfermo asintomático con un aneurisma solitario del cayado aórtico se aconseja la reparación quirúrgica si el diámetro de la aorta mide 5,5 cm o más. Los aneurismas del cayado acompañan, con frecuencia, a los AAT ascendente; si se procede a la reparación de la aorta ascendente parece razonable efectuar una reparación del hemicayado o de todo el cayado si el diámetro del cayado es menor.

La reparación de los aneurismas de la aórtica torácica descendente comporta más riesgo. Por eso, los diámetros liminales para la cirugía son mayores. Se aconseja la cirugía a los pacientes con aneurismas degenerativos si el diámetro de la aorta mide 6 a 6,5 cm o más, mientras que, cuando el riesgo de disección o rotura se eleva, como ocurre con el síndrome de Marfan o con la disección crónica, la operación se aconseja ante diámetros de 5,5 a 6 cm.[31] Sin embargo, estos distintos diámetros liminales sirven únicamente de guía general y el momento más adecuado para la intervención ha de individualizarse en función de los factores concretos del paciente, como la edad, la comorbilidad, la etiología del aneurisma, los antecedentes familiares, la superficie corporal y la velocidad de crecimiento de la aorta.

Los aneurismas solitarios de la aorta ascendente se resecan y sustituyen por una prótesis de dacrón que se interpone de manera sencilla (fig. 40-2) empleando circulación extracorpórea. Es más difícil, sin embargo, reparar los aneurismas de la raíz aórtica porque las tres valvas aórticas están suspendidas dentro de la raíz. Tradicionalmente, la cirugía de sustitución de la raíz aórtica exigía un injerto combinado consistente en un tubo de dacrón más una prótesis valvular aórtica suturada a uno de sus extremos antes de la reparación, *técnica* que se conoce también como *de Bentall*. Una vez resecadas la raíz y la válvula aórticas se sutura directamente el conducto valvular al anillo aórtico y se reimplantan después las arterias coronarias, a modo de botones, en la prótesis de dacrón (fig. 40-3). Con todo, si las valvas aórticas presentan una estructura normal, esta técnica obliga a sustituir la válvula nativa sana por una válvula protésica, lo que conlleva riesgos a corto y largo plazo. Por suerte, hoy ante un aneurisma de la raíz, es posible extirpar el tejido de la raíz aórtica conservando la válvula y resuspendiendo después la válvula nativa dentro de la prótesis. Sir Magdi Yacoub introdujo por primera vez esta técnica en 1979 gracias a un método de remodelación; David Tirone la modificó luego en 1988 con una técnica de reimplantación (fig. 40-4). La técnica original de reimplantación, denominada a menudo *David-I,* se basaba en una endoprótesis cubierta recta, mientras que la modificación posterior, denominada *David-V,* consiste en un tubo que protruye a la altura de la válvula remedando los senos de Valsalva. Hoy se comercializan «prótesis de Valsalva» que simplifican la técnica David-V. Se trata de una reparación bastante duradera puesto que menos del 2% de los enfermos acaban con insuficiencia aórtica importante al cabo de 8 a 10 años.[32,33]

Si un paciente joven presenta una raíz aórtica dilatada y no se puede preservar la válvula aórtica, una alternativa al injerto aórtico combinado es el autoinjerto pulmonar, también denominado *intervención de Ross.* En esta se sustituye la válvula aórtica nativa y la raíz por la propia raíz pulmonar del paciente que se trasplanta a la posición aórtica. Luego, se sustituye la raíz pulmonar por una raíz de homoinjerto criopreservada. Otra alternativa quirúrgica al injerto combinado es el uso de aloinjertos aórticos criopreservados (raíz aórtica y aorta ascendente proximal cadavéricas). Sin embargo, estas intervenciones no suelen propiciarse, ya que su duración se reduce, de ordinario, por la dilatación tardía de la raíz del autoinjerto o por un deterioro estructural tardío de la válvula, respectivamente.[34]

Los AAT ascendente se extienden, muchas veces, hasta la parte proximal del cayado aórtico pero preservan las porciones media y distal. En estos casos, los cirujanos suelen reparar el hemicayado, resecando la porción proximal de la curvatura menor del arco y nivelando el extremo distal del injerto de la aorta ascendente para anastomosarlo con la cara inferior del cayado (fig. 40-5). La reparación del hemicayado requiere un período breve de parada circulatoria en hipotermia, pero los tiempos de parada son lo suficientemente cortos como para no precisar la perfusión cerebral anterógrada; los resultados parecen bastante buenos.

Los aneurismas del cayado aórtico se pueden extirpar satisfactoriamente en el quirófano, aunque la técnica es muy compleja. El daño neurológico es una causa importante de morbilidad y mortalidad tras la reparación del cayado aórtico y suele obedecer a la embolización

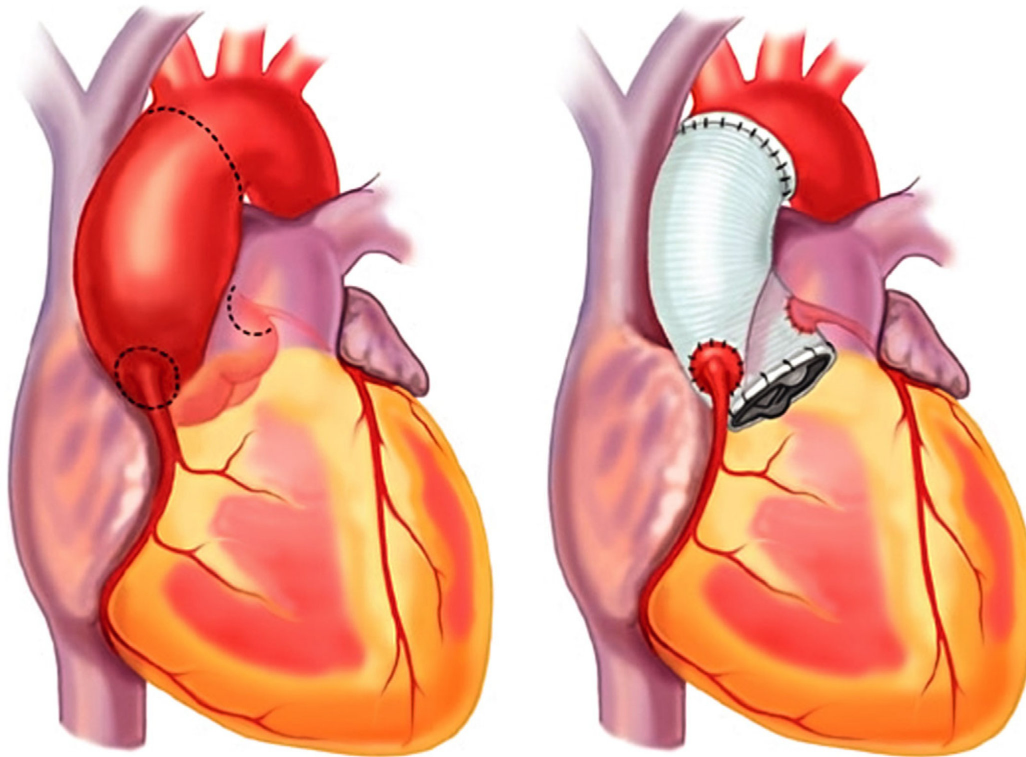


FIGURA 40-3 Reparación de un aneurisma de la raíz aórtica con una prótesis aórtica combinada. Las arterias aórticas nativas se extirpan de la aorta nativa en forma de botones y la válvula aórtica nativa se extirpa a lo largo del aneurisma; luego, toda la prótesis aórtica combinada se sutura en su lugar y se vuelven a conectar los botones arteriales coronarios a la prótesis de dacrón. *(Copyright Massachusetts General Hospital Thoracic Aortic Center. Usado con autorización.)*

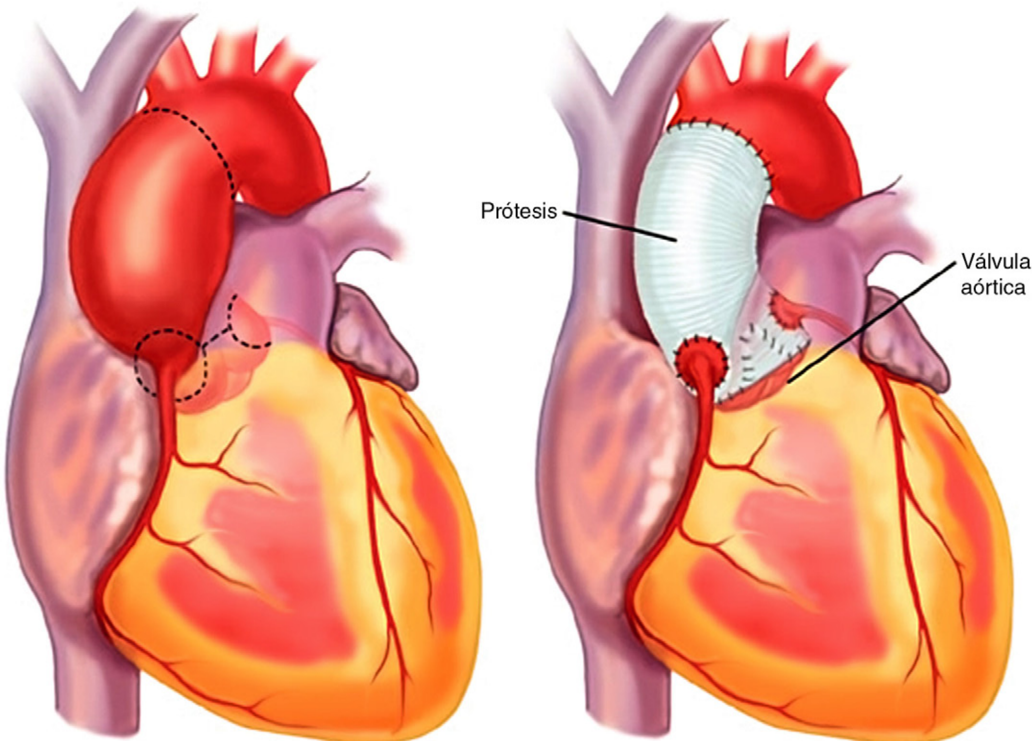


FIGURA 40-4 Reparación de la raíz con preservación de la válvula en un aneurisma de la raíz aórtica. Cuando se extirpan las paredes de la raíz aórtica, se preserva la válvula aórtica nativa que se vuelve a suspender dentro de la prótesis de dacrón en una configuración anatómica. Al igual que en la figura 40-3, las arterias coronarias se reimplantan a modo de botones. *(Copyright Massachusetts General Hospital Thoracic Aortic Center. Usado con autorización.)*

de los detritos ateroescleróticos o a una lesión isquémica global durante la parada circulatoria anterógrada. Antes de la resección hay que retirar los vasos braquiocefálicos del cayado aórtico y, después, reimplantarlos sobre la endoprótesis cubierta después de su interposición. Tradicionalmente, la técnica quirúrgica consistía en extirpar y luego reimplantar los vasos braquiocefálicos en bloque (es decir, como un islote de tejido aórtico nativo que contenía las tres ramas), para después restablecer la perfusión cerebral normal. Sin embargo, recientemente se han introducido técnicas quirúrgicas que reducen los tiempos de parada circulatoria en hipotermia y limitan los episodios de embolia,

al colocar una prótesis con varias ramas en el cayado, y anastomosar cada vaso del cayado con su rama (fig. 40-6).

Para la cirugía del cayado aórtico se han empleado tres métodos de protección cerebral. El tradicional se basa en la parada circulatoria en hipotermia profunda con cese de la perfusión cerebral. Con la hipotermia se pretende reducir el metabolismo cerebral, enfriándolo hasta 10-13 °C. Sin embargo, la simplicidad de la técnica se ve contrarrestada por la alta influencia de accidente cerebrovascular y disfunción neurológica pasajera. En 1990 se introdujo el uso de la perfusión cerebral retrógrada a través de una cánula situada en la vena cava superior, como complemento de la protección cerebral durante la parada en hipotermia. Originalmente se indicó que esta técnica mejoraría los resultados, al suministrar nutrientes y oxígeno al cerebro y al eliminar el gas y las partículas que, de otra manera, embolizarían desde las arterias cerebrales y carótidas. En los estudios más extensos se ha comprobado que, en realidad, la perfusión cerebral retrógrada no proporciona ningún beneficio metabólico al cerebro, y en algunos estudios no se ha observado ninguna mejora de los resultados. Hace poco se ha introducido una técnica de perfusión cerebral anterógrada selectiva, colocando directamente las cánulas de perfusión en los vasos cerebrales para perfundir el cerebro durante todos los períodos de la intervención, salvo unos lapsos breves. De hecho, el uso de las prótesis aórticas ramificadas facilita y aumenta la eficacia de la perfusión cerebral anterógrada selectiva. Con esta técnica es factible un período más largo de parada circulatoria segura, que reviste enorme importancia en las intervenciones más complejas sobre el cayado. Los datos conocidos revelan que la perfusión cerebral anterógrada selectiva no reduce el riesgo de accidente cerebrovascular pero sí lo hace, y de manera significativa, la incidencia de disfunción neurológica transitoria.[35,36] Este riesgo persistente de accidente cerebrovascular podría deberse a que la canulación directa de las arterias braquiocefálicas puede motivar una embolización de detritos. Para evitarlo, muchos cirujanos actuales prefieren la perfusión cerebral anterógrada canulando la arteria axilar derecha,[37] lo que comporta resultados muchos mejores,[36] o utilizando una prótesis trifurcada sobre la que se anastomosan las arterias braquiocefálicas.[38] Tradicionalmente, las tasas de accidente cerebrovascular durante la reparación del cayado aórtico llegaban hasta un 4-11% pero, gracias al uso de estas técnicas modernas, las tasas se han reducido al 2-9% en las manos de expertos.[39]

Por desgracia, muchos de los pacientes con aneurismas del cayado aórtico son mayores y poseen una carga ateroesclerótica grande; por ello, corren un alto riesgo de accidente cerebrovascular y muerte durante la reparación abierta del cayado. En los últimos años se ha introducido una técnica híbrida como posible alternativa para reparar

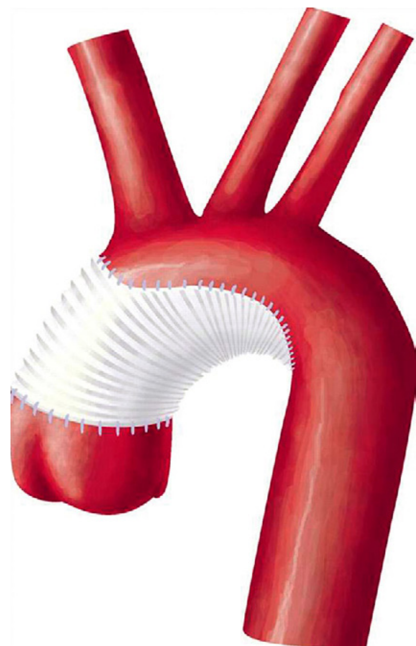


FIGURA 40-5 Sustitución de la aorta torácica ascendente con reparación en hemicayado. La parte inferior del cayado aórtico se repara con una prótesis biselada que remodela la porción dilatada proximal, sin la complejidad ni el riesgo que supone una reparación de todo el cayado. *(Tomado de Sundaram B, Quint LE, Patel HJ, Deeb GM. CT findings following thoracic aortic surgery.* Radiographics *2007;27:1583-1594.)*

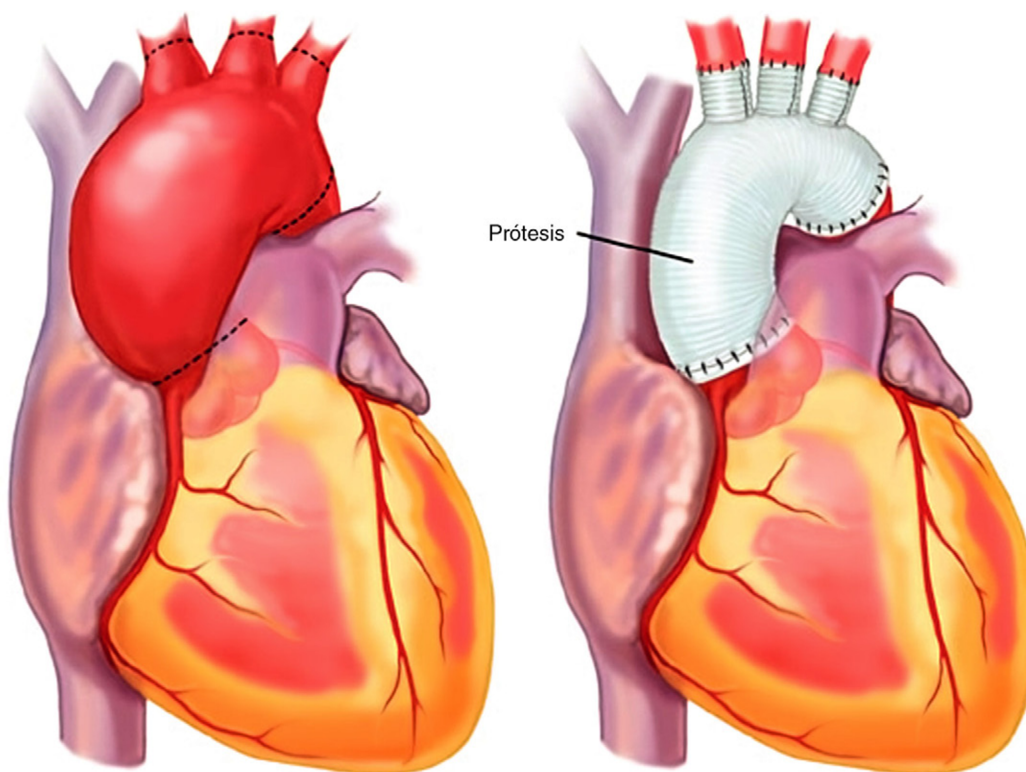


FIGURA 40-6 Reparación total del cayado aórtico con una prótesis y preparación de tres ramas prefabricadas para su anastomosis con las arterias braquiocefálicas. *(Copyright Massachusetts General Hospital Thoracic Aortic Center. Usado con autorización.)*

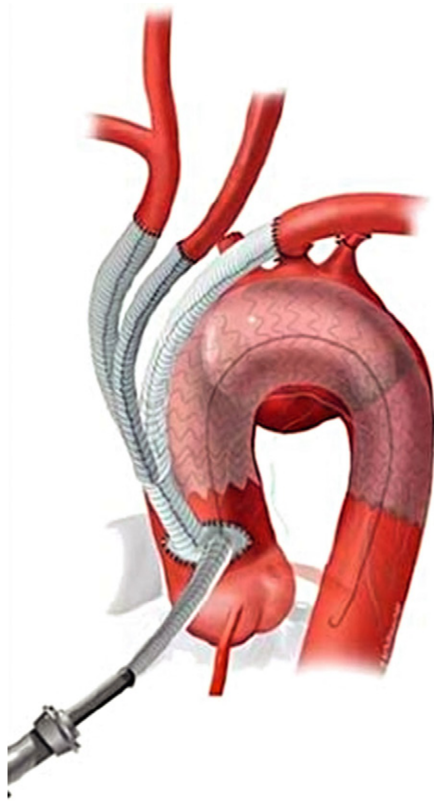


FIGURA 40-7 Técnica híbrida para tratar un aneurisma del cayado aórtico. En primer lugar, se coloca una prótesis trifurcada en la porción proximal de la aorta torácica ascendente para derivar las tres ramas del cayado. En segundo lugar, se introduce una endoprótesis a través del cayado que excluye el aneurisma de la circulación. *(Tomado de Milewski RK, Szeto WY, Pochettino A, et al. Have hybrid procedures replaced open aortic arch reconstruction in high-risk patients? A comparative study of elective open arch debranching with endovascular stent graft placement and conventional elective open total and distal aortic arch reconstruction.* J Thorac Cardiovasc Surg *2010;140:590-597.)*

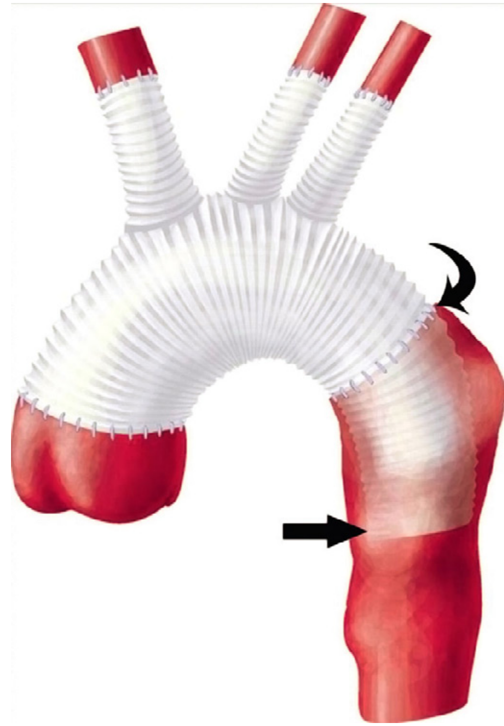


FIGURA 40-8 Técnica de la trompa de elefante. La reparación de todo el cayado se realiza como en la figura 40-5 pero, en este caso, del extremo distal del injerto del cayado *(flecha curva)* se deja colgando parte de la funda de dacrón *(flecha recta)* en el interior de la luz de la aorta torácica descendente para facilitar la reparación posterior de la aorta torácica descendente dilatada. *(Tomado de Sundaram B, Quint LE, Patel HJ, Deeb GM. CT findings following thoracic aortic surgery.* Radiographics *2007;27:1583-1594.)*

el cayado de los pacientes de alto riesgo. Consiste en dos etapas; en la primera se procede a la desramificación abierta del cayado aórtico, en la cual se anastomosa el extremo proximal de la prótesis trifurcada a la porción proximal de la aorta torácica ascendente y las tres ramas distales a cada una de las arterias braquiocefálicas. La segunda etapa se basa en una endoprótesis cubierta que se introduce por vía retrógrada a través del cayado aórtico y se despliega, quedando las zonas de anclaje en un punto proximal y en otro distal al cayado, para excluir, de este modo, el cayado dañado de la circulación (fig. 40-7). Esta técnica proporciona un éxito técnico y efectos favorables. Pese a que la reparación abierta siga constituyendo, desde luego, la técnica preferida para los aspirantes idóneos, la intervención híbrida con desramificación y colocación de una endoprótesis cubierta parece razonable para las personas mayores de alto riesgo.[40]

Muchos de los enfermos con un aneurisma de la aorta torácica reparados en el quirófano presentan afectación de varios segmentos aórticos. Esta dilatación aneurismática extensa de la aorta ofrece grandes problemas al cirujano y a veces impide la cirugía. Pese a que se puede reemplazar con éxito casi toda la aorta torácica, cuando está dañada, las tentativas para sustituir la parte ascendente del cayado y la aorta torácica descendente en una misma sesión acarrean un riesgo mayor. Como alternativa se ofrece la técnica escalonada, denominada *trompa de elefante*, en la que la aorta ascendente y el cayado se reemplazan en una primera sesión y se deja más allá de la anastomosis distal, danzando libremente en la luz de la porción proximal de la aorta torácica descendente, una porción extra de la prótesis de dacrón (fig. 40-8). Esta «trompa» facilita la reparación ulterior de la aorta torácica descendente de dos posibles formas: si se acomete la reparación abierta, la trompa permite el pinzamiento sencillo de la porción proximal de la aorta torácica descendente. Otra posibilidad es proceder a la colocación de una endoprótesis cubierta torácica (v. más adelante),[41] en la que la trompa constituiría un lugar ideal de anclaje proximal.

La reparación quirúrgica programada de los AAT ascendente y descendente en los grandes centros conlleva tasas de mortalidad del 1 al 4% y del 4 al 9%, respectivamente. Las complicaciones mayores son los accidentes cerebrovasculares y las hemorragias. La paraplejía postoperatoria por interrupción de la perfusión medular es una complicación catastrófica de la resección de los AAT descendente. La incidencia de paraplejía ha llegado al 13-17% pero, en las series más recientes, varía entre el 3 y el 5%. Se han propuesto algunos métodos para reducir la probabilidad de paraplejía, pero ninguno de ellos se ha mostrado sistemáticamente seguro o eficaz. Una de las técnicas más alentadoras es la protección hipotérmica regional de la médula espinal con refrigeración epidural durante la reparación quirúrgica de la aorta; esta medida redujo la frecuencia de complicaciones medulares a un 3% en una serie grande, en comparación con el 20% de los testigos históricos. Otras técnicas importantes que también reducen el riesgo de lesión medular son la reimplantación de las arterias intercostales críticas permeables, el uso de monitorización intraoperatoria de los potenciales somatosensoriales o motores evocados, el mantenimiento de la perfusión aórtica distal durante la cirugía merced a la derivación atriofemoral (cavidades izquierdas) hasta la porción distal de la aorta durante la anastomosis proximal, y el mantenimiento de una presión arterial alta durante los primeros días después de la operación.

Otra alternativa al tratamiento quirúrgico de los AAT descendente es la colocación transluminal de una endoprótesis cubierta. Esta técnica ofrece la ventaja de resultar bastante menos invasiva que la cirugía, lo que supone un número potencialmente menor de complicaciones postoperatorias y una tasa menor de morbilidad. Sin embargo, la anatomía de la aorta debe ser favorable y las zonas proximal y distal de anclaje han de ser adecuadas, por lo que no todos los pacientes pueden recibir una endoprótesis cubierta. En un estudio multicéntrico, prospectivo, no aleatorizado, de fase II sobre la endoprótesis de la aorta torácica Gore Tag intervinieron 17 centros académicos y se reclutó a

142 pacientes. La implantación del dispositivo resultó satisfactoria en el 98%. Las tasas de accidente cerebrovascular, paraplejía temporal o permanente y muerte a los 30 días alcanzaron el 3, el 3 y el 2%, respectivamente, valores muy inferiores a los descritos en una población de control tratada con cirugía abierta.[42] En un informe de seguimiento de ese mismo estudio, la tasa de mortalidad asociada a los aneurismas resultó tan solo del 3% a los 5 años para la reparación endovascular de la aorta torácica (TEVAR) frente al 12% de los controles sometidos a cirugía abierta.[43] No obstante, a pesar de la tasa menor de mortalidad asociada a los aneurismas, a los 5 años no se advirtieron diferencias en la mortalidad por todas las causas, lo que posiblemente refleja el hecho de que los pacientes sometidos a TEVAR tendían a tener más edad y una comorbilidad numerosa. Como sucede con la reparación quirúrgica, durante la reparación endovascular de la aorta torácica también puede producirse una isquemia medular, de modo que se aplicarán técnicas protectoras, como el drenaje de la médula espinal y la elevación de la presión arterial sistémica durante el período postoperatorio temprano.

Una limitación importante de la reparación endovascular de la aorta torácica es que pueden aparecer endofugas, incluso después de colocar una endoprótesis cubierta en la aorta torácica. Las endofugas de tipo I son las más frecuentes y se deben al escape de sangre al saco aneurismático a través del sitio de inserción proximal o distal de la endoprótesis. Las endofugas de tipo II ocurren con el flujo retrógrado de la sangre a través de una rama arterial, como por ejemplo la arteria intercostal, situada entre las zonas de anclaje de la endoprótesis cubierta. Las endofugas de tipo III suceden por una avería mecánica del dispositivo, como un desgarro del tejido de la prótesis o la separación en la unión de los dos componentes de la endoprótesis. La prevalencia media de las endofugas es del 10% a los 30 días. Las endofugas nuevas también pueden surgir tardíamente tras desplegar satisfactoriamente la endoprótesis cubierta. Por eso, los pacientes sometidos a reparación endovascular de la aorta torácica precisan una vigilancia, como mínimo, anual con prueba de imagen, como la angiografía por tomografía computarizada (ATC), para supervisar las endofugas, confirmar que el saco aneurismático no se está expandiendo y confirmar la integridad de la endoprótesis cubierta. Como las endofugas de tipo I y III permiten que la sangre entre en el saco aneurismático con la presión sistémica, hay que intentar repararlas a través de técnicas endovasculares adicionales. Las endofugas de tipo II generalmente solo se observan si no existen signos de expansión del saco aneurismático.[44]

Tratamiento médico

La incidencia a largo plazo del tratamiento conservador sobre el crecimiento del aneurisma y la supervivencia de los pacientes con aneurismas torácicos ateroescleróticos característicos no se ha investigado, pero en un estudio sobre la eficacia de los β-bloqueantes para enfermos adultos con síndrome de Marfan se comprobó que el tratamiento frenaba de modo significativo la velocidad de dilatación de la aorta, reducía las variables clínicas adversas (muerte, disección aórtica, insuficiencia aórtica y raíz aórtica > 6 cm) y también la mortalidad.[45] Pese a que en este estudio se examinó solo el efecto del bloqueo β entre pacientes con síndrome de Marfan, parece lógico concluir que el tratamiento conservador dirigido a reducir la velocidad de ascenso de la presión ventricular izquierda (dP/dt) y a controlar la presión arterial resultaría también útil frente a los AAT de otra causa; por eso, el bloqueo β se ha establecido como el pilar del tratamiento.

Dietz et al. revelaron, en un modelo murino de síndrome de Marfan, que los AAT se asocian a una actividad excesiva del factor transformador del crecimiento (TGF) β y que los anticuerpos anti-TGF-β bloquean el crecimiento aórtico anómalo. Se desprende que el losartán, un antihipertensivo aprobado por la FDA, posee una actividad anti-TGF-β parecida; en estos mismos modelos murinos, el losartán bloqueó también el crecimiento aórtico anómalo y se mostró más eficaz que los β-bloqueantes.[46] Además, en estudios humanos no aleatorizados, el losartán suprimió el crecimiento aórtico de pacientes con síndrome de Marfan cuyas aortas habían crecido a pesar de los β-bloqueantes.[47] Para abordar formalmente este asunto, cuando se redactó esta obra se había puesto en marcha un gran estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo sobre losartán en el síndrome de Marfan. Llama la atención que la evidencia señale igualmente el retraso del crecimiento de los aneurismas de la raíz aórtica de personas con síndrome de Marfan tras el tratamiento con IECA,[48] si bien el estudio de estos preparados es bastante limitado.

Conviene recordar que todavía no se ha confirmado la utilidad del losartán en el síndrome de Marfan, por no hablar de los AAT de otra causa. Así pues, en este momento, no se puede recomendar este preparado frente a los β-bloqueantes, que tampoco han resultado eficaces para pacientes con aneurismas no causados por un síndrome de Marfan. De cualquier manera, un paciente con un aneurisma y una presión arterial suficiente que permita administrar estos dos preparados podría recibir una combinación de un β-bloqueante más losartán con la idea de controlar y mantener la presión arterial en el intervalo de 110/70 a 125/80 mmHg.

Disección aórtica

La exposición detallada del estudio diagnóstico por imagen de la disección de aorta trasciende el alcance de este tratado, por más que valga la pena insistir en la influencia de los signos específicos de los estudios de imagen en las decisiones terapéuticas. El objetivo principal del estudio de imagen es diagnosticar la presencia de disección aórtica o de otro síndrome aórtico agudo y la extensión de la afectación aórtica, para separar el tipo A del tipo B. Además, es imprescindible reconocer la presencia concomitante de un hemopericardio, ya que indica la fuga de sangre por la aorta torácica ascendente y una posible rotura inminente, con la consiguiente necesidad de una reparación quirúrgica urgentísima. La detección de la presencia y el reconocimiento de la gravedad de la insuficiencia aórtica así como el estudio de la estructura y función de la válvula aórtica informan al cirujano sobre la necesidad de resuspender, reparar o sustituir dicha válvula. Si la disección aórtica se diagnostica inicialmente mediante ATC, no se obtendrán datos de la función de la válvula aórtica; no obstante, en el quirófano se efectúa sistemáticamente una ETE antes de comenzar con la circulación extracorpórea. Más aún, la ETE intraoperatoria orienta al cirujano para evaluar el éxito de toda reparación de la válvula aórtica. Por último, hay que buscar signos de mala perfusión distal (v. exposición que sigue) en el momento de la presentación, ya que, incluso entre los enfermos con una disección aórtica de tipo A, la presencia de mala perfusión puede exigir una intervención distal inmediatamente antes o después de sustituir la aorta torácica ascendente.

El objetivo del tratamiento en la disección aórtica aguda es prevenir las complicaciones potencialmente letales, sobre todo la rotura y la mala perfusión aórticas. Cuando se sospecha vivamente una disección de aorta, hay que trasladar de inmediato al paciente a una unidad de agudos para su estabilización hemodinámica y monitorización de la presión arterial, ritmo cardíaco y diuresis. El objetivo del tratamiento conservador es reducir la dP/dt y cualquier hipertensión sistémica con medicación antihipertensiva y controlar el dolor, de ordinario, con sulfato de morfina por vía intravenosa (i.v.). Hay que evitar el uso de medicación de acción prolongada entre los pacientes aspirantes a la cirugía, pues estos medicamentos complican el control intraoperatorio de la presión arterial. Los objetivos iniciales del tratamiento son eliminar el dolor y reducir la presión arterial hasta 100-120 mmHg (media de 60 a 75 mmHg) o hasta el valor más bajo que permita una perfusión idónea de los órganos vitales, en concreto del corazón, cerebro y riñones.

El nitroprusiato sódico reduce con gran eficacia la presión arterial en la fase aguda. Inicialmente se infunden 20 μg/min y la dosis se sube hasta 800 μg/min según la respuesta presora. Sin embargo, si se usa solo, el nitroprusiato sódico puede incrementar, en realidad, la dP/dt, lo que a su vez contribuiría a una propagación de la disección. Por eso, resulta imprescindible el tratamiento β-bloqueante concomitante. Si el enfermo presenta una insuficiencia renal aguda o crónica, se prefiere el fenoldopam i.v. al nitroprusiato sódico.

Para reducir de inmediato la dP/dt se administrará un β-bloqueante i.v. en dosis cada vez mayores hasta que se observe un bloqueo β satisfactorio, casi siempre reflejado en una frecuencia cardíaca de 60 a 80 lpm en la fase aguda. El propranolol fue el primer β-bloqueante disponible y ha sido el más utilizado para tratar la disección de aorta, pero los demás β-bloqueantes también resultan eficaces. El propranolol se administra por vía i.v. en dosis de 1 mg cada 3 a 5 min hasta que se obtiene el efecto deseado, aunque no se debe sobrepasar una dosis inicial máxima de 0,15 mg/kg o de unos 10 mg. Para mantener un

bloqueo β adecuado, reflejado en la frecuencia cardíaca, se administrará propranolol adicional por vía i.v. cada 4 a 6 h o bien en infusión continua.

El labetalol, un bloqueante de los receptores α- y β-adrenérgicos, puede resultar muy útil en la disección de aorta porque reduce con eficacia la dP/dt y la presión arterial. La dosis inicial de labetalol es de 20 mg, que se administran por vía i.v. durante 2 min, para continuar después con dosis adicionales de 40 a 80 mg cada 10 a 15 min (máximo de 300 mg en total) hasta controlar la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Se puede proceder a una infusión i.v. continua de mantenimiento, empezando por 2 mg/min y ajustando hasta 5-10 mg/min.

El esmolol, un β-bloqueante de acción ultracorta, resulta especialmente útil si el enfermo muestra una presión arterial lábil, sobre todo si se programa la cirugía, puesto que este fármaco se puede suspender de forma brusca, si fuera necesario. Se administra un bolo de 500 μg/kg i.v. seguido de una infusión continuada de 50 μg/kg/min que se ajusta hasta 200 μg/kg/min. El esmolol también resulta útil para examinar la seguridad y tolerancia de los β-bloqueantes por pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva que presenten un riesgo incierto de broncoespasmo con la administración de los β-bloqueantes. En estos casos, cabe considerar la aplicación de un β-bloqueante cardioselectivo, como el atenolol o el metoprolol.

Si existe alguna contraindicación para el uso de los β-bloqueantes –del tipo de bradicardia sinusal grave, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca congestiva o broncoespasmo–, deben sopesarse otros preparados para reducir la presión arterial y la dP/dt. Los antagonistas del calcio, que combaten con eficacia la crisis hipertensiva, se emplean en ocasiones para tratar la disección de aorta. Los efectos vasodilatadores e inótropos negativos combinados tanto del diltiacem como del verapamilo hacen que estos fármacos resulten idóneos para tratar la disección de aorta. Es más, estos preparados se pueden administrar por vía i.v.

Puede ocurrir una hipertensión refractaria si la disección afecta a una o ambas arterias renales y determina la liberación de grandes cantidades de renina. En estos casos, el antihipertensivo más eficaz quizá sea el IECA enalaprilato, que se administra inicialmente por vía i.v. en dosis de 0,625 a 1,25 mg cada 6 h y luego se ajusta al alza, en caso de necesidad, hasta un máximo de 5 mg cada 6 h. Otra posibilidad es proceder al tratamiento intervencionista para restablecer la perfusión renal normal, que es la vía más definitiva de controlar este tipo de hipertensión.

Si un paciente con una posible disección aórtica sufre una hipotensión importante se planteará la expansión rápida de volumen, dada la posible presencia de taponamiento cardíaco o de rotura de la aorta. Sin embargo, antes de emprender un tratamiento radical de la hipotensión, el clínico debe descartar la posibilidad de *seudohipotensión,* que aparece al medir la presión arterial en una extremidad cuya circulación se ve seriamente mermada por la disección. Si se precisaran, en verdad, vasodilatadores para combatir una hipotensión refractaria, se preferirán la noradrenalina o la fenilefrina. La dopamina se reserva para mejorar la perfusión renal y solo se administrará en dosis muy bajas, porque puede aumentar la dP/dt.

Tratamiento definitivo

Los pacientes con una disección aórtica de tipo A corren un alto riesgo de muerte por rotura en el pericardio, con taponamiento cardíaco, actividad eléctrica sin pulsos y muerte. Así pues, el tratamiento definitivo de la disección aórtica de tipo A consiste en la cirugía abierta para sustituir la aórtica torácica ascendente disecada. Algunos enfermos con una disección proximal, que rechazan la cirugía o en quienes resulta contraindicada esta por la edad o por una enfermedad previa debilitante, reciben tratamiento conservador y hasta un 42% sobrevive a los 30 días.[49] Por otro lado, los enfermos con una disección aguda de tipo B muestran un riesgo mucho menor de muerte prematura por las complicaciones de la disección que aquellos con una disección proximal. En una gran serie retrospectiva, el análisis multivariable reveló que el tratamiento conservador proporciona resultados equivalentes a la cirugía si la disección distal no es complicada. Así pues, se prefiere el tratamiento conservador en estos casos. Una excepción importante es la disección distal complicada con isquemia de órganos vitales o de los miembros, dolor no controlado o expansión rápida, dado que el tratamiento conservador arroja resultados malos y se prefiere, por tanto, la cirugía.

Los objetivos habituales del tratamiento quirúrgico definitivo son la resección del segmento más dañado de la aorta; la extirpación, si es posible, del desgarro de la íntima, y la obliteración de la entrada en la luz falsa suturando los bordes de la aorta disecada a las zonas proximal y distal. Una vez resecado el segmento dañado que contiene el desgarro de la íntima –habitualmente, un segmento de la aorta ascendente en las disecciones proximales o de la porción proximal de la aorta descendente en las distales–, se restablece la continuidad de la aorta interponiendo una endoprótesis cubierta entre los dos extremos de la aorta.

En varios estudios se ha comprobado que la supervivencia inmediata y a largo plazo de los pacientes tratados en el quirófano no se ve muy alterada si no se extirpa el desgarro de la íntima. Algunos pacientes con una disección proximal muestran un desgarro de la íntima localizado en el cayado de la aorta. Como la reparación quirúrgica del cayado aumenta la morbilidad y mortalidad de la intervención y dado que la supervivencia no necesariamente mejora con la resección del desgarro,[50] muchos cirujanos optan por no reparar el cayado si su único propósito es resecar el desgarro de la íntima. Con todo, las mejoras en la técnica operatoria durante el último decenio han permitido a varios grupos resecar el desgarro y obtener resultados favorables, incluso en esas lesiones tan difíciles.

Si la insuficiencia aórtica complica la disección, a veces todo lo que se necesita para resuspender las valvas aórticas y restablecer la competencia valvular es una simple descompresión de la luz falsa. Sin embargo, son más las ocasiones en que la preservación de la válvula aórtica obliga a aproximar las dos túnicas de la pared aórtica disecada y a resuspender las comisuras con suturas con parches de refuerzo. En estos casos, el uso de la ETE intraoperatoria ayuda mucho al cirujano durante la reparación valvular.[51] Esta técnica de resuspensión ha dado resultados favorables, con una incidencia bastante baja de insuficiencia aórtica recidivante a largo plazo. Cuando se preserva de esta manera la válvula aórtica, se evitan las complicaciones asociadas a la reposición por una prótesis valvular, en particular la necesidad de anticoagulación oral, que puede motivar un riesgo adicional a los pacientes con tendencia a la rotura aórtica futura.

La sustitución de la válvula aórtica por una prótesis está indicada en algunos casos, bien porque las tentativas de reparación valvular no fructifiquen o bien por la existencia de una valvulopatía anterior o de un síndrome de Marfan. Muchos cirujanos son partidarios radicales de la sustitución de la válvula aórtica si piensan que puede quedar una insuficiencia aórtica, aun moderada, después de resuspender las valvas y optan por evitar el riesgo de tener que reemplazar la válvula aórtica en una fecha posterior mediante una segunda intervención a través de una aorta dañada. Si la porción proximal de la aorta es frágil o muestra un desgarro poco favorable, la mayoría de los cirujanos emplean una endoprótesis cubierta, como las descritas con anterioridad, para sustituir al mismo tiempo la aorta ascendente y la válvula aórtica. La intervención quirúrgica sobre la disección de aorta ofrece dificultades técnicas, puesto que la pared de la aorta dañada suele encontrarse friable y es necesaria una reparación meticulosa. Es imprescindible el uso de teflón para acolchar la pared e impedir que las suturas se desgarren a través de la aorta debilitada.

La intervención ante una disección de aorta de tipo B suele reservarse para los casos de complicación aguda, por ejemplo mala perfusión, hipertensión refractaria, dolor refractario y expansión del aneurisma aórtico. La mala perfusión se manifiesta por ejemplo por isquemia mesentérica, renal o de los miembros y suele obedecer a una obstrucción estática o dinámica (fig. 40-9). La *obstrucción estática* obedece a la extensión del colgajo de disección hacia una rama arterial, lo que motiva un estrechamiento u oclusión de la luz verdadera de esa rama. La *obstrucción dinámica* tiene lugar cuando la aorta distal disecada encuentra pocos o ningún sitio de reentrada y, en consecuencia, la luz falsa se expande pero no logra después descomprimirse en la diástole. La luz falsa acaba distendiéndose y comprimiendo llamativamente la luz verdadera de la porción distal de la aorta, restringiendo el volumen y la presión del flujo hacia las ramas arteriales irrigadas por la luz verdadera. La isquemia mesentérica es la causa principal de muerte en la disección aórtica de tipo B, de modo que hay que extremar la vigilancia e intervenir inmediatamente si ocurre esta complicación.

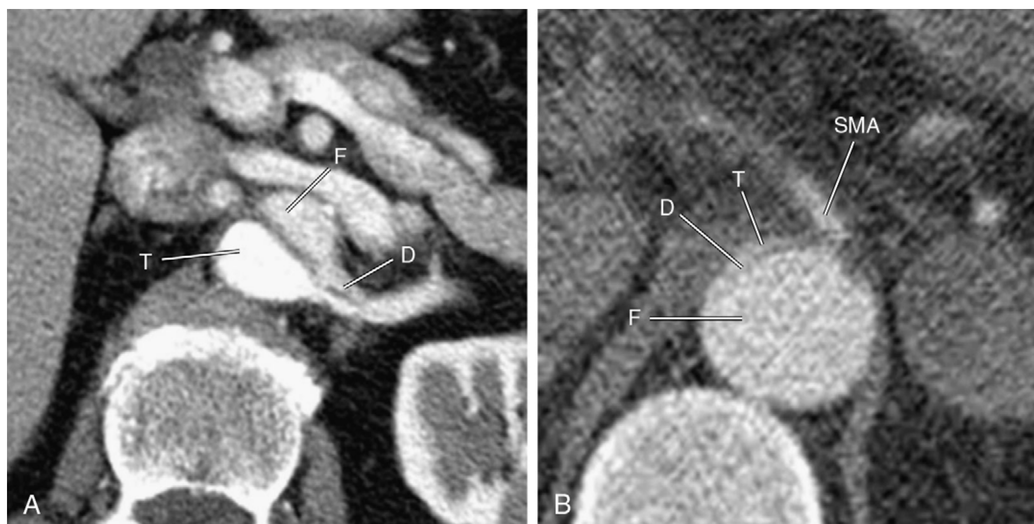


FIGURA 40-9 Causas de mala perfusión en la disección de aorta. **A.** Obstrucción estática, en la que el colgajo de disección *(D),* que separa las luces verdadera *(T)* y falsa *(F),* se extiende hasta la arteria renal izquierda. **B.** Obstrucción dinámica, en la que la gran luz falsa comprime llamativamente la luz verdadera, que apenas se ve por delante del colgajo de disección y que altera el flujo hacia la arteria mesentérica superior *(SMA). (Copyright Massachusetts General Hospital Thoracic Aortic Center. Usado con autorización.)*

El método tradicional para combatir las disecciones aórticas complicadas de tipo B ha consistido en la cirugía abierta con fenestración e interposición de un injerto, si bien la técnica comportaba una elevada mortalidad temprana, cercana al 18-31%. Recientemente, desde hace poco tiempo se prefieren las intervenciones percutáneas para abordar estas complicaciones. Una de ellas consiste en corregir directamente la complicación distal específica, por ejemplo colocando una endoprótesis sobre una rama arterial estenosada para aliviar la obstrucción estática o fenestrando el colgajo de disección para aliviar la obstrucción dinámica (fig. 40-10). La técnica percutánea favorita consiste en corregir las complicaciones distales, abordando la causa proximal de la disección, que es el asiento del desgarro de la íntima; por vía retrógrada se introduce una endoprótesis cubierta hasta la porción proximal de la aorta disecada, donde se despliega para sellar el desgarro proximal de la entrada que, a su vez, descomprime distalmente la luz falsa (fig. 40-11). Los estudios iniciales de colocación de endoprótesis cubiertas para tratar las disecciones complicadas de tipo B revelaron un extraordinario éxito para el alivio de las complicaciones agudas y una supervivencia favorable al cabo de 1 año. En los estudios no aleatorizados se ha confirmado la eficacia de las intervenciones percutáneas, que conllevan una tasa de mortalidad significativamente menor que la reparación abierta.[52,53] No obstante, en algunos casos, la luz falsa, distal a la endoprótesis recubierta no se descomprime por completo, por lo que se están investigando ahora nuevas técnicas para extender distalmente la endoprótesis y se emplean endoprótesis no recubiertas como armazón para obliterar la luz falsa en la aorta abdominal. Esta técnica recibió inicialmente el acrónimo PETTICOAT, de *provisional extension to induce complete attachment*. La intervención, introducida por Nienaber et al.,[54] se está investigando ahora en el Study of Thoracic Aortic Type B Dissection Using Endoluminal Repair (STABLE), un estudio clínico internacional para evaluar el Zenith Dissection Endovascular System como tratamiento de las disecciones de la aorta torácica de tipo B.

Dado el éxito de las endoprótesis en el tratamiento de la disección aórtica complicada de tipo B, algunos autores han propuesto que se podría colocar de manera profiláctica una endoprótesis en las disecciones no complicadas de tipo B para prevenir las complicaciones distales potencialmente mortales y reducir quizá el crecimiento aórtico tardío, eliminando el flujo por la luz falsa. El estudio Investigation of Stent Grafts in Aortic Dissection (INSTEAD) fue el primer estudio grande, aleatorizado y prospectivo donde se examinó esta posibilidad;[55] no obstante, se comprobó que la colocación de endoprótesis no confería ningún beneficio respecto al tratamiento conservador óptimo en los primeros 2 años de seguimiento. Con todo, los pacientes de este estudio fueron reclutados de 2 a 34 semanas después de sufrir una disección aguda de tipo B, así que no es probable que la colocación de la endoprótesis pudiera prevenir las complicaciones más graves, que se dan, de modo característico, en las primeras 2 semanas. Es más, los pacientes que recibieron un tratamiento conservador óptimo evolucionaron bastante bien en este estudio, con una tasa de mortalidad de apenas un 4% a los 2 años, frente al 11% del grupo TEVAR ($P = 0{,}15$). De hecho, la supervivencia del grupo que recibió tratamiento conservador óptimo



FIGURA 40-10 Fenestración percutánea del colgajo de disección en una disección de aorta de tipo B complicada con obstrucción dinámica y mala perfusión. Se introduce por vía retrógrada una guía desde la arteria femoral hasta el segmento visceral de la aorta abdominal; la guía perfora el colgajo de disección, luego se pasa un catéter con un balón en la punta sobre la guía y se infla el balón para crear un orificio en el colgajo de disección. Se crean varios orificios para descomprimir la luz falsa distendida. *(Copyright Massachusetts General Hospital Thoracic Aortic Center. Usado con autorización.)*

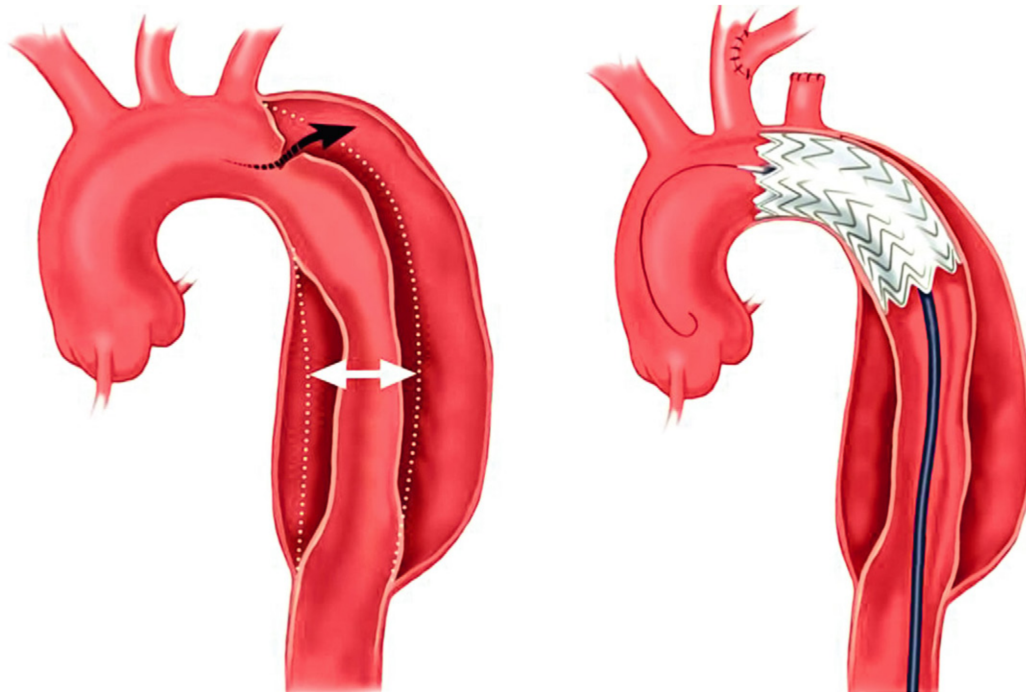


FIGURA 40-11 Colocación de una endoprótesis en la aorta torácica para tratar una disección complicada de tipo B. Para reducir el riesgo de complicaciones neurológicas, los cirujanos suelen efectuar primero una derivación desde la subclavia izquierda hasta la carótida a fin de mantener la perfusión en la arteria subclavia izquierda después de desplegar la prótesis. Se expande una endoprótesis recubierta en la porción proximal de la aorta torácica descendente para cubrir todo el desgarro por el que fluye la sangre hacia esta luz falsa y, así, descomprimirla, induciendo su trombosis. *(Copyright Massachusetts General Hospital Thoracic Aortic Center. Usado con autorización.)*

fue muy superior a la tasa histórica de supervivencia al cabo de 1 año (aprox. 85%) en las disecciones de tipo B sometidas a tratamiento conservador.[56] Debe señalarse que, ante una tasa de mortalidad del 4% a los 2 años, resultaría difícil que ningún tipo de intervención superara el tratamiento conservador. Por suerte, ahora se lleva a cabo en Europa un segundo estudio aleatorizado, el Acute Dissection Stent-Grafting or Best Medical Treatment (ADSORB). Su diseño es similar al de INSTEAD, pero los pacientes serán reclutados entre 0 y 14 días después de presentar una disección aguda no complicada de tipo B, por lo que se podrá averiguar si la colocación temprana de una endoprótesis proporciona algún tipo de beneficio.

Aquellos con una disección no complicada de tipo B deben recibir, en principio, tratamiento médico. Como se ha descrito, el objetivo principal es reducir la dP/dt y controlar la presión arterial. Es verdad que se prefieren, en principio, los preparados i.v., pero una vez controlada la situación hemodinámica, y si el enfermo se encuentra estable durante 12 a 24 h, hay que empezar con la medicación oral. Las dosis de los medicamentos administrados por vía oral se ajustarán al alza mientras se reduce la de los preparados i.v. El enfermo permanecerá en la unidad de cuidados intensivos (UCI) hasta que hayan transcurrido 6 a 12 h, por lo menos, desde la retirada de la medicación i.v. sin ningún pico importante de presión arterial.

La hipertensión se controla, en la mayoría de los casos, en el transcurso de los primeros 3 días. Sin embargo, en la fase temprana del ingreso por una disección aórtica aguda de tipo B puede ocurrir una hipertensión grave, incluso entre personas sin antecedentes de hipertensión importante. La hipertensión refractaria se debe, en ocasiones, a una mala perfusión de uno o ambos riñones, en cuyo caso se precisa la intervención. De todas maneras, de acuerdo con un análisis retrospectivo de nuestro grupo, si bien casi dos tercios de los enfermos con disecciones distales requirieron la administración de cuatro o más antihipertensivos para controlar la hipertensión refractaria inicial en el ingreso, no mostraron signos de mala perfusión. Es más, en estos casos, la hipertensión mejoró de forma característica entre 5 y 7 días después del comienzo de la disección, lo que permitió reducir el tratamiento antihipertensivo sin necesidad de intervenir.[57] La causa de esta respuesta hipertensiva temprana y aguda se desconoce, pero podría obedecer a un aumento llamativo del tono simpático desencadenado por una inflamación intensa de la pared aórtica, que acompaña a la disección.

Otro objetivo del tratamiento conservador de la disección de tipo B es vigilar cualquier signo de alteración de una rama arterial, cuya consecuencia más letal es la isquemia mesentérica. Por desgracia, las manifestaciones clínicas iniciales de la isquemia mesentérica resultan a veces sutiles y pasan desapercibidas; en cuanto estas manifestaciones dan la cara, el daño orgánico puede ser irreversible. Además, a las dificultades diagnósticas se añade el hecho de que, hasta en la mitad de los casos,[58] en los estudios de imagen, como en la ATC, no se aprecian signos de mala perfusión. Por eso, es imprescindible estar atentos en todo momento a la posibilidad de isquemia mesentérica y disponerse a la intervención quirúrgica o percutánea ante el más mínimo signo de mala perfusión.

Tratamiento prolongado y seguimiento a largo plazo

El tratamiento conservador a largo plazo, para controlar la hipertensión y reducir la dP/dt, está indicado en todos los pacientes que han sufrido una disección de aorta, con independencia de que el tratamiento intrahospitalario definitivo sea quirúrgico o conservador. De hecho, en un estudio se comprobó que la rotura tardía del aneurisma después de la disección de aorta era 10 veces más frecuente cuando la hipertensión estaba mal controlada, lo que revela de una manera llamativa la importancia de un tratamiento antihipertensivo radical de por vida. Hay que mantener la presión sistólica en 130 mmHg o menos; los fármacos preferidos son los β-bloqueantes o, si existe alguna contraindicación, cualquier otro con efecto inótropo negativo e hipotensor, como el verapamilo o el diltiacem. Los IECA y los ARA son antihipertensivos interesantes para combatir la disección de aorta y pueden resultar muy útiles si existe cierto grado de isquemia renal como consecuencia de la disección.

Hasta el 29% de las muertes tardías, después de la cirugía, se deben a la rotura de un aneurisma disecante o de otro aneurisma en un lugar remoto. Es más, la incidencia de un aneurisma posterior en un lugar alejado de la reparación quirúrgica varía entre el 17 y el 25%; estos aneurismas remotos dan cuenta de muchas muertes asociadas a la rotura. Muchos de estos

aneurismas ocurren por la dilatación de la luz falsa residual en los segmentos aórticos más distales que no se resecaron en la operación. Como la pared del aneurisma disecado es bastante fina y está compuesta solo por la mitad externa de la pared aórtica original, estos aneurismas se rompen más veces que los aneurismas torácicos ateroescleróticos característicos. Por eso, es necesario tratar de forma radical estos aneurismas tardíos.

La elevada incidencia de aparición de aneurismas tardíos y de su rotura subraya la naturaleza difusa de la enfermedad aórtica de esta población y la enorme importancia de un seguimiento cuidadoso. El objetivo principal de la vigilancia a largo plazo es la detección precoz de las lesiones aórticas que pudieran requerir una intervención quirúrgica. El clínico ha de mantener la vigilancia sobre la aparición de nuevos aneurismas y sobre la expansión rápida del aneurisma, la progresión o recidiva de la disección, la insuficiencia aórtica y las alteraciones vasculares periféricas.

La revisión de los pacientes después de una disección de aorta pasa por estudios seriados de imagen de la aorta con TC, RM o ETE. Nuestro grupo prefiere la TC para la vigilancia seriada de estos enfermos, porque es una técnica totalmente no invasiva que proporciona un detalle anatómico excelente y puede resultar muy útil para examinar los cambios en el intervalo. Los pacientes corren el máximo riesgo inmediatamente después del ingreso y durante los primeros 2 años; luego, el riesgo va disminuyendo paulatinamente. Por eso, conviene realizar un seguimiento más frecuente; así, se puede solicitar un estudio de imagen 1, 3, 6 y 12 meses después de la disección y luego continuar con revisiones anuales, siempre y cuando el enfermo se encuentre estable.

Hematoma intramural

El hematoma intramural es un síndrome aórtico agudo. En esencia, la hemorragia queda contenida dentro de la capa media de la pared aórtica pero, a diferencia de la disección aórtica clásica, no se advierte ningún desgarro en la íntima ni existe comunicación activa entre el hematoma y la luz de la aorta. De cualquier manera, la evolución natural del hematoma intramural se conoce peor que la de la disección clásica de aorta. Tras revisar a 160 pacientes de 11 estudios sobre hematoma intramural aórtico se comprobó que el hematoma intramural proximal se asociaba a tasas de mortalidad del 47% con el tratamiento conservador y del 24% con el quirúrgico.[59] Por otro lado, el hematoma intramural distal conllevó una tasa de mortalidad del 13% con el tratamiento conservador frente al 15% con la reparación quirúrgica. Estas tasas se parecen mucho a las de la disección aórtica clásica.[49] Así pues, en la mayoría de los centros actuales se aplica una estrategia de actuación general frente al hematoma intramural aórtico parecida a la de la disección de aorta clásica; la lesión aórtica proximal se trata en el quirófano y la distal de forma conservadora. Los cirujanos deberían estar dispuestos a intervenir a los pacientes con enfermedad distal cuyos síntomas persistan o que manifiesten progresión. En definitiva, la vía conservadora pasa, por tanto, por estudios seriados de imagen para vigilar la progresión o regresión del hematoma intramural.

En algunos informes recientes se ha señalado que la evolución del hematoma intramural proximal podría ser más favorable que la de la disección clásica de aorta y que un elevado porcentaje de pacientes sobreviven si solo reciben tratamiento conservador. Por ejemplo, Song et al.[60] notificaron las tasas de mortalidad intrahospitalaria en casos de hematoma intramural proximal y distal tratados de forma conservadora: el 7 y el 1%, respectivamente; ambas cifras son considerablemente menores que las descritas con anterioridad (47 y 13%, respectivamente). Sin embargo, la población de este estudio quizá no sea comparable. De hecho, en la serie de Song et al., el 29% de los casos de aparente disección aórtica se diagnosticaron como hematoma intramural, proporción que dobla la de cualquier otro investigador. Es posible que en esta serie se hubieran diagnosticado e incluido casos más sutiles de hematoma intramural que habrían pasado desapercibidos en otros hospitales y que se hubieran asociado a un menor riesgo de progresión o rotura. Es también posible que exista un espectro continuo de riesgo para el hematoma intramural y no un valor absoluto. Los rasgos morfológicos que diferencian el hematoma intramural de la disección aórtica clásica, como la ausencia de una luz falsa permeable, hacen pensar que los hematomas intramurales propenden menos a la rotura. De todas formas, los factores que incrementan la tensión en la pared aórtica, como un diámetro aórtico grande o un hematoma grueso, podrían incrementar el riesgo de rotura o disección. De hecho, en un estudio reciente sobre hematomas intramurales agudos,[61] un diámetro máximo de la aorta de 50 mm o más predijo de manera independiente a la progresión, mientras que en otro estudio sobre pacientes con hematoma intramural distal tratado de forma conservadora,[62] un diámetro aórtico máximo de 40 mm o más junto con un espesor máximo en la pared aórtica de 10 mm o más predijeron de forma independiente la progresión. Estos datos confirman que algunos enfermos con hematoma intramural presentan un riesgo considerablemente menor que otros, lo que revela que las diferencias basales entre los pacientes pueden influir sustancialmente en su evolución. No obstante, mientras no se logre definir mejor a los pacientes con un riesgo muy bajo en los futuros estudios, nuestro grupo sigue recomendando la estrategia de la cirugía aórtica sistemática ante todo hematoma intramural proximal.[63]

Úlcera ateroesclerótica penetrante

La evolución natural de la úlcera ateroesclerótica penetrante, sigue siendo, en gran parte, desconocida y probablemente difiera, de modo significativo, entre los pacientes que presentan síntomas (es decir, síndrome aórtico agudo) y aquellos que no sufren ninguno (es decir, hallazgo casual). En este momento, no hay consenso acerca de la estrategia definitiva de tratamiento. Desde luego, los pacientes con inestabilidad hemodinámica o signos de formación de seudoaneurisma o de rotura transmural precisan una reparación quirúrgica urgente. El dolor continuado o recidivante, la embolización distal y la dilatación aneurismática progresiva constituyen, asimismo, indicaciones para la cirugía. Sin embargo, no está claro si debe operarse a pacientes, por lo demás estables, con úlceras ateroescleróticas penetrantes distales o si se puede aplicar un tratamiento conservador seguro, como en la disección aórtica clásica. En un estudio sobre 26 pacientes con una úlcera ateroesclerótica penetrante,[64] no se detectó ninguna diferencia en las tasas de supervivencia al cabo de 1 y 5 años con las estrategias de tratamiento quirúrgico y conservador, lo que hace pensar que la cirugía no mejora el pronóstico, por lo demás sombrío. La colocación transluminal de una endoprótesis podría suponer una alternativa de menor riesgo que la cirugía en estos casos.

Ganaha et al.[65] examinaron la evolución de 31 pacientes con úlceras ateroescleróticas penetrantes, de los que 17 habían recibido tratamiento conservador, 8 reparación quirúrgica y 6 endoprótesis por los signos de rotura aórtica confirmada o inminente. Aún más importante, no se hallaron diferencias significativas en la supervivencia temprana con ninguna de las tres estrategias. Los autores compararon los casos con una evolución intrahospitalaria progresiva –definida por la rotura de la aorta, la expansión del hematoma o la aparición de una característica de luz falsa– con aquellos que siguieron un curso estable. El dolor no controlado y el derrame pleural progresivo predijeron con gran probabilidad la progresión. Los signos de TC asociados a un curso progresivo, y no estable, comprendieron el diámetro máximo de la úlcera (21 frente a 12 mm, respectivamente), la profundidad máxima de la úlcera (14 frente a 7 mm, respectivamente) y la localización de la úlcera en el tercio proximal de la aorta descendente en lugar de en una zona más distal. Con todos estos marcadores, se habría considerado que la mitad de los pacientes del estudio presentaba un riesgo bajo de progresión. Nuestro grupo aconseja que los pacientes con estos trastornos no complicados reciban medicación antihipertensiva y una vigilancia cuidadosa mediante estudios seriados de imagen, de forma análoga al abordaje de una disección aórtica distal.

Ateroembolia de la aorta torácica

La enfermedad ateroesclerótica del cayado aórtico es frecuente entre los pacientes con un accidente cerebrovascular agudo. Es más, la presencia de ateromas en el cayado representa un factor de riesgo para los accidentes cerebrovasculares recidivantes y otros episodios embólicos. Según el metaanálisis de Macleod et al.,[66] la razón de posibilidades de un accidente vascular entre aquellos con ateromas del cayado aórtico representó 3,76 (IC al 95%: 2,57 a 5,51), y las placas con un espesor de 4 mm o más se asociaron poderosamente a riesgo de accidente cerebrovascular o de otros episodios embólicos.

Como los ateromas representan la suma de placas ateroescleróticas y trombos superpuestos, parece lógico aplicar tratamiento anticoagulante.

Sin embargo, tradicionalmente, algunos profesionales sanitarios han rechazado administrar warfarina a pacientes con un ateroma aórtico por la posibilidad de que la hemorragia de la placa liberara detritos y desencadenara un síndrome ateroembólico. De cualquier manera, el riesgo del síndrome ateroembólico clínico durante el tratamiento con warfarina de esos pacientes es bastante bajo y en el estudio Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) solo ocurrió un episodio entre 134 pacientes de riesgo con placas aórticas complejas.[67] Más aún, en este estudio, la warfarina no solo se mostró segura sino eficaz; la tasa de accidentes cerebrovasculares apenas alcanzó el 4% al cabo de 1 año en el grupo tratado con dosis ajustadas de warfarina (INR: 2-3), frente al 16% del grupo que recibió una dosis baja y fija de warfarina (INR: 1,2-1,5) más ácido acetilsalicílico (reducción relativa del riesgo: 75%; $P = 0{,}02$). En otro estudio no aleatorizado, con un tamaño similar, sobre la anticoagulación oral frente a la antiagregación plaquetaria se advirtió un descenso significativo de la frecuencia de embolias entre los anticoagulados: 0 frente a 22% (RP: 0,06; IC al 95%: 0,003-1,2; $P = 0{,}016$).[67a] Estos dos informes indican que la warfarina no resulta nociva para los enfermos con grandes ateromas del cayado aórtico y, de hecho, reduce las tasas de accidente cerebrovascular. No obstante, al tratarse de pequeños estudios no aleatorizados, sus resultados no permiten justificar el uso sistemático de warfarina por los pacientes de alto riesgo. Por suerte, se ha iniciado el estudio Aortic Arch-Related Cerebral Hazard (ARCH),[68] Se trata de un estudio de diseño continuo, abierto y aleatorizado desarrollado en pacientes con accidente cerebrovascular no incapacitante o émbolos periféricos que presentaban en el cayado aórtico ateromas de 4 mm o más de grosor. Los pacientes fueron aleatorizados a anticoagulación oral (INR recomendado de 2 a 3) o a toma diaria de ácido acetilsalicílico (75 mg) más clopidogrel (75 mg); se procedió a seguimiento longitudinal de los episodios vasculares recidivantes cada 4 meses. Los resultados se esperan para 2014 pero, en previsión del desenlace de este estudio de referencia, en las guías recientes de la ACC/AHA se realiza una recomendación de clase IIb (peso de la evidencia C) donde se declara que: «El tratamiento anticoagulante oral con warfarina (INR: 2-3) o el tratamiento antiagregante plaquetario se puede plantear en pacientes con accidente cerebrovascular y ateroma en el cayado aórtico de 4 mm o más para prevenir los accidentes cerebrovasculares recidivantes».[27]

Otra medida razonable para reducir el riesgo de tromboembolia en caso de ateromas aórticos es el uso de estatinas, que detiene o revierte la ateroesclerosis. De hecho, se ha comprobado que las estatinas reducen las tasas de accidente cerebrovascular primario y secundario en una serie de poblaciones. Según un estudio observacional de 519 pacientes con grandes placas aórticas en la ETE, las estatinas comportaron una reducción relativa del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico del 59%.[69] Una vez más, se precisan estudios clínicos controlados y aleatorizados para demostrar que las estatinas reducen las tasas de los episodios; sin embargo, estos estudios resultan difíciles de realizar, pues la mayoría de los pacientes con accidente cerebrovascular o placas aórticas importantes presentan otras indicaciones para las estatinas. Un método alternativo consiste en comparar tratamiento con dosis altas de estatinas frente al tratamiento con dosis bajas, en lugar de un placebo. De hecho, la evidencia de un estudio aleatorizado y prospectivo sobre pacientes con placas aórticas asintomáticas indica que, en comparación con las dosis bajas, las dosis altas de atorvastatina reducen significativamente el volumen de la placa.[70] En las guías recientes de la ACC/AHA se asigna una recomendación de clase IIa (peso de la evidencia C): «El tratamiento con una estatina es una opción razonable para los pacientes con ateroma del cayado aórtico si se desea reducir el riesgo de accidente cerebrovascular».[27]

La endoarterectomía quirúrgica del cayado aórtico se ha ensayado en pacientes con tromboembolias provenientes de un ateroma del cayado aórtico y los primeros resultados parecen satisfactorios. Sin embargo, en una gran serie sobre 3.404 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, 268 (8%) presentaron ateromas aórticos de 5 mm o más con elementos que protruían según la ETE; los cirujanos procedieron a la endoarterectomía del cayado aórtico de 43 (16%). Por desgracia, la endoarterectomía comportó un riesgo triple de accidente cerebrovascular perioperatorio, en comparación con la ausencia de la misma: el 35 frente al 12% ($P < 0{,}0001$).[71] Las endoprótesis cubiertas ofrecen una posible ventaja al proteger los segmentos aórticos más dañados y evitar una nueva embolización; sin embargo, el tratamiento de los ateromas del cayado exigiría una técnica híbrida con desramificación y colocación de endoprótesis. Más aún, la manipulación endovascular a veces causa una embolización en el período que rodea a la intervención. Así pues, no existe ninguna evidencia que justifique la endoarterectomía profiláctica o la colocación profiláctica de endoprótesis en el cayado aórtico en los casos de protrusión del ateroma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown LC, Powell JT. Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. UK Small Aneurysm Trial Participants. *Ann Surg* 1999;230:289-296.
2. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, et al. Rupture rate of large abdominal aortic aneurysms in patients refusing or unfit for elective repair. *JAMA* 2002;287:2968-2972.
3. The United Kingdom Small Aneurysm Trial, Participants. Long-term outcomes of immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002;346:1445-1452.
4. Lederle FA, Wilson ES, Johnson GR, et al. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002;346:1437-1444.
5. Thompson RW. Detection and management of small aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002;346:1484-1486.
6. Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW Jr, et al. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 2003;37:1106-1117.
7. Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, et al. Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management (DREAM) Trial Group. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2004;351:1607-1618.
8. Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, et al. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:843-848.
9. Lederle FA. Abdominal aortic aneurysm—open versus endovascular repair. *N Engl J Med* 2004;351:1677-1679.
10. Blankensteijn JD, de Jong SE, Prinssen M, et al. Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management (DREAM) Trial Group. Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2005;352:2398-2405.
11. EVAR trial participants.. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2179-2186.
12. The United Kingdom EVAR Trial Investigators. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2010;362:1863-1871.
13. The United Kingdom EVAR Trial Investigators. Endovascular repair of aortic aneurysm in patients physically ineligible for open repair. *N Engl J Med* 2010;362:1872-1880.
14. Rooke TM, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline). *J Am Coll Cardol* 2011;58:2020-2045.
15. The Propranolol Aneurysm Trial Investigators. Propranolol for small abdominal aortic aneurysms: results of a randomized trial. *J Vasc Surg* 2002;35:72-79.
16. Baxter BT, Terrin MC, Dahlman RL. Medical management of small abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2008;117:1883-1889.
17. Chaikof EL, Brewster DC, Dalman RL, et al. The care of patients with an abdominal aortic aneurysm: the Society for Vascular Surgery practice guidelines. *J Vasc Surg* 2009;50(Suppl):S2-S49.
18. Liao S, Miralles M, Kelley BJ, et al. Suppression of experimental abdominal aortic aneurysms in the rat by treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Vasc Surg* 2001;33:1057-1064.
19. Hackam DG, Thiruchelvam D, Redelmeier DA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and aortic rupture: a population-based case-control study. *Lancet* 2006;368:659-665.
20. Kalyanasundaram A, Elmore JR, Manazer JR, et al. Simvastatin suppresses experimental aortic aneurysm expansion. *J Vasc Surg* 2006;43:117-124.
21. Sukhija R, Aronow WS, Sandhu R, et al. Mortality and size of abdominal aortic aneurysm at long-term follow-up of patients not treated surgically and treated with and without statins. *Am J Cardiol* 2006;97:279-280.
22. Twine CP, Williams IM. Systematic review and meta-analysis of the effects of statin therapy on abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2011;98:346-353.
23. Prall AK, Longo M, Mayhan WG, et al. Doxycycline in patients with abdominal aortic aneurysms and in mice: comparison of serum levels and effect on aneurysm growth in mice. *J Vasc Surg* 2002;35:923-929.
24. Lindeman JHN, Abdul-Hussien H, van Bockel JH, et al. Clinical trial of doxycycline for matrix metalloproteinase-9 inhibition in patients with an abdominal aneurysm: doxycycline selectively depletes aortic wall neutrophils and cytotoxic T cells. *Circulation* 2009;119:2209-2216.
25. Vammen S, Lindholt JS, Ostergaard L, et al. Randomized double-blind trial of roxithromycin for prevention of abdominal aortic aneurysm expansion. *Br J Surg* 2001;88:1066-1072.
26. Lawrence DM, Singh RS, Franklin DP, et al. Rapamycin suppresses experimental aortic aneurysm growth. *J Vasc Surg* 2004;40:334-338.

26a. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, et al. Surgical intervention criteria for thoracic aortic aneurysms: a study of growth rates and complications. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1922-1926.

27. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients with Thoracic Aortic Disease: Executive Summary. *Circulation* 2010;121:e266-e369.
28. Svensson LG, Khitin L. Aortic cross-sectional area/height ratio timing of aortic surgery in asymptomatic patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:360-361.
29. Svensson LG, Kim KH, Lytle BW, et al. Relationship of aortic cross-sectional area to height ratio and the risk of aortic dissection in patients with bicuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:892-893.
30. Davies RR, Gallo A, Coady MA, et al. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 2006;81:169-177.
31. Coady MA, Ikonomidis JS, Cheung AT, et al. Surgical management of descending thoracic aortic disease: open and endovascular approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:2780-2804.
32. David TE, Ivanov J, Armstrong S, et al. Aortic valve-sparing operations in patients with aneurysms of the aortic root or ascending aorta. *Ann Thorac Surg* 2002;74:S1758-S1761.
33. Miller CD. Valve-sparing aortic root replacement: current state of the art and where are we headed? *Ann Thorac Surg* 2007;83:S736-S739.

34. Isselbacher EM. Contemporary reviews in cardiovascular medicine: thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2005;111:816-828.
35. Hagl C, Ergin MA, Galla JD, et al. Neurologic outcome after ascending aorta–aortic arch operations: effect of brain protection technique in high-risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:1107-1121.
36. Immer FF, Moser B, Krahenbuhl ES, et al. Arterial access through the right subclavian artery in surgery of the aortic arch improves neurologic outcome and mid-term quality of life. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1614-1618.
37. Kulik A, Castner CF, Kouchoukos NT. Outcomes after total aortic arch replacement with right axillary artery cannulation and a presewn multibranched graft. *Ann Thorac Surg* 2011;92:889-897.
38. Spielvogel D, Etz CD, Silovitz D, et al. Aortic arch replacement with a trifurcated graft. *Ann Thorac Surg* 2007;83:S791-S795.
39. Kazui T, Washiyama N, Muhammad BAH, et al. Improved results of atherosclerotic arch aneurysm operations with a refined technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:491-499.
40. Milewski RK, Szeto WY, Pochettino A, et al. Have hybrid procedures replaced open aortic arch reconstruction in high-risk patients? A comparative study of elective open arch debranching with endovascular stent graft placement and conventional elective open total and distal aortic arch reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:590-597.
41. Greenberg RK, Haddad F, Svensson L, et al. Hybrid approaches to thoracic aortic aneurysms: the role of endovascular elephant trunk completion. *Circulation* 2005;112:2619-2626.
42. Makaroun MS, Dillavou ED, Kee ST, et al. Endovascular treatment of thoracic aortic aneurysms: results of the phase II multicenter trial of the GORE TAG thoracic endoprosthesis. *J Vasc Surg* 2005;41:1-9.
43. Makaroun MS, Dillavou ED, Wheatley GH, et al. for the Gore TAG Investigators. Five-year results of endovascular treatment with the Gore TAG device compared with open repair of thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2008;47:912-918.
44. Ricotta JJ. Endoleak management and postoperative surveillance following endovascular repair of thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2010;52:91S-99S.
45. Shores J, Berger KR, Murphy EA, et al. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term β-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:1335-1341.
46. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006;312:117-121.
47. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, et al. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2008;358:2787-2795.
48. Ahimastos AA, Anuradha Aggarwal A, D'Orsa KM, et al. Effect of perindopril on large artery stiffness and aortic root diameter in patients with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:1539-1547.
49. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *J Am Med Assoc* 2000;283:897-903.
50. Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, et al. Long-term effectiveness of operations for ascending aortic dissections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:946-962.
51. Movsowitz HD, Levine RA, Hilgenberg AD, et al. Transesophageal echocardiographic description of the mechanisms of aortic regurgitation in acute type A aortic dissection: implications for aortic valve repair. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:884-890.
52. Fattori R, Tsai TT, Myrmel T. Complicated acute type B dissection: is surgery still the best option? Report from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008:395-402.
53. Zeeshan A, Woo EY, Bavaria JE, et al. Thoracic endovascular aortic repair for acute complicated type B aortic dissection: superiority relative to conventional open surgical and medical therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:S109-S115.
54. Nienaber CA, Kische S, Zeller T, et al. Provisional extension to induce complete attachment after stent-graft placement in type B aortic dissection: the PETTICOAT concept. *J Endovasc Ther* 2006;13:738-746.
55. Nienaber C, Rousseau H, Eggebrecht H, et al. Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection: the INvestigation of STEnt grafts in Aortic Dissection (INSTEAD) trial. *Circulation* 2009;120:2519-2528.
56. Umaña JP, Lai DT, Mitchell RS, et al. Is medical therapy still the most optimal treatment strategy for patients with acute type B aortic dissections? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:896-910.
57. Januzzi JL, Sabatine MS, Choi JC, et al. Refractory systemic hypertension following type B aortic dissection. *Am J Cardiol* 2001;88:686-688.
58. Neri E, Sassi S, Massetti M, et al. Nonocclusive intestinal ischemia in patients with acute aortic dissection. *J Vasc Surg* 2002;36:738-745.
59. Sawhney NS, DeMaria AN, Blanchard DG. Aortic intramural hematoma: an increasingly recognized and potentially fatal entity. *Chest* 2001;120:1340-1346.
60. Song J-K, Kim H-S, Song JM, et al. Outcomes of medically treated patients with aortic intramural hematoma. *Am J Med* 2002;113:181-187.
61. Kaji S, Nishigami K, Akasaka T, et al. Prediction of progression or regression of type A aortic intramural hematoma by computed tomography. *Circulation* 1999;100(19 Suppl):II281-II286.
62. Sueyoshi E, Imada T, Sakamoto I, et al. Analysis of predictive factors for progression of type B aortic intramural hematoma with computed tomography. *J Vasc Surg* 2002;35:1179-1183.
63. Isselbacher EM. Intramural hematoma of the aorta: should we let down our guard? *Am J Med* 2002;113:244-246.
64. Tittle SL, Lynch RJ, Cole PE, et al. Midterm follow-up of penetrating ulcer and intramural hematoma of the aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:1051-1059.
65. Ganaha F, Miller DC, Sugimoto K, et al. Prognosis of aortic intramural hematoma with and without penetrating atherosclerotic ulcer: a clinical and radiological analysis. *Circulation* 2002;106:342-348.
66. Macleod MR, Amarenco P, Davis SM, et al. Atheroma of the aortic arch: an important and poorly recognized factor in the etiology of stroke. *Lancet Neurol* 2004;3:408-414.
67. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on, Echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998:639-647.
67a. Ferrari E, Vidal R, Chevallier T, Baudouy M. Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis: benefit of oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1317-1322.
68. U.S. National Institutes of Health. Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial. Available at http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00235248.
69. Tunick PA, Nayar AC, Goodkin GM, et al. Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol* 2002;90:1320-1325.
70. Yonemura A, Momiyama Y, Fayad ZA, et al. Effect of lipid-lowering therapy with atorvastatin on atherosclerotic aortic plaques: a 2 year follow-up by noninvasive MRI. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:222-228.
71. Stern A, Tunick PA, Culliford AT, et al. Protruding aortic arch atheromas: risk of stroke during heart surgery with and without aortic arch endarterectomy. *Am Heart J* 1999;138:746-752.

PARTE VIII

OTRAS AFECCIONES CARDIOVASCULARES

CAPÍTULO 41 Opciones farmacológicas para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares durante el embarazo

Sharon C. Reimold y Lisa W. Forbess

El embarazo provoca la expansión de la volemia y altera la farmacocinética de los medicamentos. Además, los tratamientos cardiovasculares pueden afectar al feto, al atravesar la barrera hematoplacentaria, y al recién nacido, a través de la excreción en la leche materna. Es necesario que los médicos que atienden a pacientes con trastornos cardiovasculares, gestantes o que estén lactando, conozcan las modificaciones hemodinámicas asociadas al embarazo y la farmacocinética de los medicamentos utilizados, con el objetivo de tomar decisiones racionales y seguras referidas al tratamiento farmacológico utilizado durante el embarazo, el parto y el posparto inmediato.

El aumento de la somatomamotropina coriónica humana activa la formación de eritrocitos y, por consiguiente, hace que la masa de eritrocitos durante el embarazo sea mayor. El incremento de los estrógenos activa el eje renina-angiotensina, con retención de sodio y agua y aumento del volumen extracelular. El impacto combinado de ambas modificaciones provoca el aumento de la volemia en un 30 a un 50% respecto al valor inicial durante el embarazo.[1] Este incremento de la volemia comienza antes del final del tercer trimestre y cesa hacia la mitad del mismo. Las expansiones del volumen extracelular son proporcionalmente mayores que el incremento del volumen de eritrocitos y representan una de las causas de la *anemia del embarazo*.[1] Esta «anemia fisiológica» puede corregirse en parte mediante el suplemento de hierro.[2]

Durante el embarazo, el sistema cardiovascular debe adaptarse al aumento de la carga hemodinámica. El gasto cardíaco aumenta a lo largo del embarazo al incrementarse la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico. Para conseguir esas modificaciones, se producen pequeños incrementos de los volúmenes diastólicos ventriculares izquierdo y derecho. La impedancia ante la eyección ventricular izquierda (VI) también disminuye, dado que los estrógenos incrementan la distensibilidad aórtica y disminuyen la resistencia vascular sistémica. El descenso de la resistencia vascular sistémica es multifactorial. Factores como la actividad de las hormonas del embarazo, el aumento de las concentraciones circulantes de prostaglandinas, péptidos natriuréticos auriculares y óxido nítrico endotelial y la aparición de la circulación placentaria, de resistencia baja, en el útero gestante contribuyen al descenso de la resistencia vascular sistémica.[2-4] La presión sistólica comienza a disminuir durante el primer trimestre, alcanza el valor mínimo hacia la mitad del embarazo y después vuelve a la normalidad pretérmino. La presión diastólica disminuye más que la sistólica, lo que amplía la presión de pulso. El descenso de la presión arterial puede ser más pronunciado durante el segundo trimestre, lo que debe tenerse en cuenta cuando se prescriben tratamientos para los trastornos cardiovasculares.

La farmacocinética de los medicamentos se altera debido a las modificaciones digestivas y de la función renal que se producen durante el embarazo. El descenso de la movilidad digestiva puede disminuir y retrasar la absorción gastrointestinal, si bien las variaciones de la movilidad son muy heterogéneas. Por su parte, el aumento del tejido graso y el descenso de la actividad de las enzimas hepáticas en la madre pueden disminuir a su vez el metabolismo de algunos fármacos. Además, en el embarazo se altera también la distribución del aumento del gasto cardíaco, de manera que una gran cantidad del flujo se distribuye hacia el útero a fin de permitir el crecimiento y desarrollo del feto, y el flujo sanguíneo renal también aumenta durante el embarazo, con el incremento consecuente del 30 al 80% de la filtración glomerular. Por lo tanto, los fármacos pueden eliminarse con mayor rapidez durante el embarazo respecto al estado no gestante. Los aspectos metabólicos de la administración de fármacos en el embarazo se exponen en la tabla 41-1.

Al administrar un fármaco, es necesario valorar su capacidad de atravesar la barrera placentaria. Al comienzo del embarazo aún no se ha desarrollado la barrera hematoencefálica fetal, por lo tanto, los fármacos que atraviesan la barrera placentaria pueden afectar al desarrollo fetal general, en concreto de su sistema nervioso central (SNC). Algunos fármacos se asocian a efectos adversos significativos, como muerte, malformaciones del desarrollo y anomalías del crecimiento. Es fundamental disponer de los datos de seguridad de los fármacos en el embarazo, pero los datos clínicos obtenidos en pacientes son escasos en muchos casos y las recomendaciones de seguridad son a menudo extrapolaciones de los datos obtenidos en animales. El texto *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk* es una referencia útil para los médicos que atienden a pacientes embarazadas.[5] En la tabla 41-2 se presenta la clasificación de los fármacos cardioactivos y los riesgos más frecuentes asociados a su empleo durante el embarazo y la lactancia.

TABLA 41-1 Factores que alteran la farmacocinética en el embarazo

SISTEMAS ALTERADOS	IMPACTO DE LAS MODIFICACIONES
Motilidad gastrointestinal	El descenso de la motilidad y de la absorción se debe a los estrógenos elevados
Actividad de enzimas hepáticas	La actividad enzimática puede estar disminuida en el embarazo, provocando un metabolismo más lento
Aumento del volumen de distribución y aumento de la cantidad de tejido graso	El aumento altera la unión a proteínas y el volumen de distribución de algunos fármacos (p. ej., digoxina)
Aumento del flujo sanguíneo renal	El aumento de la filtración glomerular puede aumentar la eliminación de los fármacos
Alteración de la distribución del gasto cardíaco	La proporción del gasto cardíaco dedicado al útero aumenta y el efecto en la unidad fetoplacentaria depende de la capacidad del fármaco de atravesar la barrera placentaria y migrar a través de los tejidos fetales

TABLA 41-2 Riesgo de los fármacos cardíacos para el feto y el recién nacido

FÁRMACO	ATRAVIESA LA PLACENTA	FACTORES DE RIESGO*	EFECTOS EN EL FETO	RIESGO DURANTE LA LACTANCIA MATERNA
Ácido acetilsalicílico	Sí	C_M/D tercer trimestre, dosis plenas	Riesgo de hemorragia	Efectos secundarios posibles
Adenosina	¿?	C_M	No se han descrito efectos adversos	No hay datos
Alteplasa	No	C_M	Riesgo de hemorragia; pocos datos, sin riesgo fetal	Compatible
Amiodarona	Sí	C_M	Hipotiroidismo, parto prematuro, hipotonía, fontanelas grandes	No
Amlodipino	Se desconoce	C_M	No hay estudios	No hay datos
Argatrobán	Se desconoce	B_M	No hay datos en el hombre; la malabsorción oral hace pensar en un riesgo bajo	Se desconoce
Atenolol	Sí	D_M	Peso bajo al nacer	Sí
Atorvastatina	¿?	X_M	No hay datos	No hay datos, efectos secundarios posibles
Bosentán	¿?	X_M	No hay datos	Efectos secundarios posibles
Captopril	Sí	D_M	Teratógeno cuando se usa en el segundo y tercer trimestre; produce defectos renales e hipoplasia de la bóveda craneal, quizás como consecuencia de la hipotensión fetal y del descenso del flujo sanguíneo renal	Sí
Carvedilol	¿?	C_M/D si se usa en el segundo o tercer trimestre	No hay datos en el hombre	Se desconoce
Clopidogrel	¿?	B_M	No hay datos en el hombre	Se desconoce
Dabigatrán	¿?	C	No hay datos en el hombre	Se desconoce
Danaparoide	¿?	B_M	No hay datos en el hombre	Se desconoce
Digital	Sí	C	Peso bajo al nacer	Sí
Diltiacem	Sí	C_M	No hay estudios adecuados en el hombre	Sí
Dofetilida	¿?	C_M	No hay datos en el hombre; teratógeno en animales en dosis 2-4 veces mayores a las usadas en el hombre	Se desconoce
Dronedarona	¿?	X	No hay datos en el hombre; teratógeno en animales con la dosis máxima recomendada en el hombre	Se desconoce
Enalapril	Sí	D_M	Teratógeno cuando se usa en el segundo y tercer trimestre; produce defectos renales e hipoplasia de la bóveda craneal, quizás como consecuencia de la hipotensión fetal y del descenso del flujo sanguíneo renal	Sí
Enoxaparina	No	B_M	Trombocitopenia, hemorragia	Sí
Eplerenona	¿?	B_M	No hay datos	No hay datos
Epoprostenol	¿?	B_M	No hay datos	Probablemente compatible
Espironolactona	¿?	C_M	Pocos datos en el hombre, teratógeno en animales (feminización y anomalías de la reproducción en ratas)	Pocos datos, probablemente compatible
Estreptocinasa	Sí	C_M	No hay estudios adecuados en el hombre	No hay datos
Furosemida	Sí	C_M	Descenso de Na^+, K^+ y glucosa	Sí
Heparina no fraccionada	No	C_M	Trombocitopenia, sufrimiento agudo	Sí

TABLA 41-2 Riesgo de los fármacos cardíacos para el feto y el recién nacido *(cont.)*

FÁRMACO	ATRAVIESA LA PLACENTA	FACTORES DE RIESGO*	EFECTOS EN EL FETO	RIESGO DURANTE LA LACTANCIA MATERNA
Hidralacina	Sí	C_M	Síndrome tipo lupus	Sí
Hidroclorotiacida	Sí	D_M	Descenso de Na^+, K^+ y glucosa	Sí; puede suprimir la lactancia
Iloprost	¿?	C_M	No hay datos en el hombre; teratógeno en animales	No hay datos
Isoproterenol	¿?	C_M	Taquicardia; no hay estudios adecuados en el hombre	No hay datos
Labetalol	Sí	C_M/D_M	Retraso del crecimiento	Sí
Lidocaína	Sí	C_M	Bradicardia y efectos tóxicos en el sistema nervioso central	No hay datos
Losartán	¿?	C_M/D segundo y tercer trimestre	Para los riesgos, véase captopril	Probablemente compatible
Metoprolol	Sí	B_M	No hay un riesgo evidente; no hay datos a largo plazo	Sí
Mexiletina	Sí	C_M	Bradicardia, lactantes pequeños, puntuación Apgar baja, hipoglucemia	Sí
Nifedipino	Sí	C_M	No hay estudios adecuados en el hombre; usar con cautela	Sí
Nitroglicerina	¿?	B/C	No hay estudios adecuados en el hombre	No hay datos
Nitroprusiato sódico	Sí	C_M	Potencialmente tóxico; no hay estudios adecuados en el hombre	No
Prasugrel	¿?	B	No hay datos en el hombre	No hay datos
Procainamida	Sí	C_M	Ninguno	Sí
Propranolol	Sí	C_M	Retraso del crecimiento, prematuridad, hipoglucemia, bradicardia, depresión respiratoria	Sí
Quinidina	Sí	C_M	Trombocitopenia	Sí
Sildenafilo	¿?	B_M	No hay datos en el hombre	No hay datos
Torasemida	¿?	B_M	No produce teratogenia	Se desconoce
Verapamilo	Sí	C_M	No hay estudios adecuados en el hombre	Sí
Warfarina	Sí	D_M	Aborto, hemorragia	Sí

*El subíndice M indica que el fabricante ha puntuado el riesgo.

Interrogaciones = se desconoce.
Factores de riesgo de categoría B: los estudios de reproducción en animales no han demostrado riesgo fetal, pero no hay estudios controlados en mujeres gestantes, o los estudios de reproducción en animales han demostrado un efecto adverso (aparte del descenso de la fertilidad) que no se confirmó en estudios controlados en mujeres en el primer trimestre, y no hay indicios de riesgo en los trimestres siguientes.
Factores de riesgo de categoría C: los estudios en animales han demostrado efectos adversos en el feto y no hay estudios controlados en mujeres gestantes, o no se dispone de estudios en mujeres y animales. Estos fármacos deben administrarse solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.
Factores de riesgo de categoría D: hay evidencias positivas de riesgo fetal en seres humanos, pero los beneficios de su uso en mujeres gestantes pueden ser aceptables a pesar del riesgo, por ejemplo, si el fármaco se necesita en una situación potencialmente mortal, para la cual no pueden usarse fármacos más seguros o son ineficaces.
Factores de riesgo de categoría X: los estudios en animales o en el hombre han demostrado anomalías fetales o hay indicios de riesgo humano/fetal encontrados en varios estudios de investigación o en la experiencia poscomercialización. Además, el riesgo parece ser mayor que los beneficios.
Datos procedentes de la información del envase y de Briggs GG, Freeman RK, Yaffee SJ. *Drugs in pregnancy and lactation.* Philadelphia, 2008, Williams & Wilkins.

Hipertensión arterial

Para acceder a un análisis completo del tratamiento de la hipertensión arterial en el embarazo consulte el capítulo 39.

Edema

El edema periférico, frecuente en el embarazo, aparece con o sin trastornos cardiovasculares subyacentes. No se recomienda el tratamiento rutinario del edema con diuréticos, en tanto que las medias compresivas son útiles cuando el edema es molesto. Estas medias también disminuyen la estasis venosa y son útiles si hay antecedentes de tromboembolia venosa. Los diuréticos deben usarse con moderación en el embarazo, ya que interfieren con la expansión fisiológica normal de volumen que tiene lugar durante el mismo. Los diuréticos de asa están indicados en el tratamiento del edema asociado a insuficiencia cardíaca congestiva, nefrosis, cirrosis o preeclampsia. En general, no deben usarse diuréticos como fármacos antihipertensivos de primera línea y se recomiendan solo en combinación con fármacos antiadrenérgicos y vasodilatadores. La furosemida es el diurético de elección, aunque atraviesa la placenta y puede aumentar la producción de orina fetal.[6] Se excreta en la leche materna, pero no parece afectar negativamente al lactante.[6] Por otro lado, los diuréticos tiacídicos atraviesan la placenta y provocan bradicardia fetal e ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia, hipoglucemia, anemia hemolítica e hiponatremia.[7] Aunque se han utilizado para suprimir la producción de leche, la American Academy of Pediatrics (AAP) los clasifica como compatibles con la lactancia materna.[6,7] Por último, los datos sobre la utilización de diuréticos ahorradores de potasio en el embarazo no son suficientes, pero se sabe que la espironolactona puede afectar negativamente a la diferenciación sexual de los hombres y está contraindicada en el embarazo,[7] a pesar de lo cual la AAP la clasifica como compatible con la lactancia materna.[6]

Cardiopatía valvular

Dado que el corazón aumenta de tamaño con el embarazo, la mayoría de las mujeres desarrollan una insuficiencia mitral y tricuspídea leve, que apenas es algo mayor que la insuficiencia fisiológica y que, en general, no produce síntomas ni requiere tratamiento. Las mujeres con insuficiencia aórtica o mitral preexistente relacionada con una enfermedad cardíaca estructural tienden a tolerar bien el embarazo debido al descenso de la resistencia vascular sistémica propio de la gestación, que actúa como un proceso vasodilatador natural. Sin embargo, las pacientes con insuficiencia aórtica o mitral grave pueden tener dificultades para manejar el aumento de la carga de volumen que sufre el corazón por el embarazo. En estas pacientes, el tratamiento óptimo puede incluir la reparación o sustitución de la válvula antes de la gestación. En las mujeres no embarazadas con insuficiencia mitral o

aórtica grave es frecuente utilizar inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (ECA) y antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) II para disminuir la poscarga del VI. Ambos grupos de fármacos atraviesan la placenta y parecen alcanzar concentraciones tóxicas en el feto, afectando principalmente al desarrollo del aparato urogenital pero causando también otras anomalías (v. tabla 41-2).[8,9] Aunque hay pocos datos que indiquen que la exposición a un inhibidor de la ECA en el primer trimestre no resulte nocivo,[10,11] sin que existan pruebas definitivas de su seguridad al inicio del embarazo, tanto los inhibidores de la ECA como los ARA deben suspenderse antes de la concepción siempre que sea posible y evitarse su uso durante la gestación. Durante el embarazo pueden usarse hidralacina y nitratos en su lugar. En las pacientes sintomáticas, el tratamiento médico consiste en reposo en cama, nitratos, digoxina, restricción de sal y administración de diuréticos de asa. Además, se pueden beneficiar de la monitorización hemodinámica invasiva durante el parto y el alumbramiento, si bien la anestesia epidural se puede administrar de forma segura.[12]

Las pacientes con estenosis aórtica leve o moderada sufren algunas complicaciones cardiovasculares durante el embarazo, aunque la estenosis aórtica grave es mal tolerada y es causa de hospitalización, arritmias auriculares, insuficiencia cardíaca congestiva y parto prematuro. También afecta al producto del embarazo, con una incidencia mayor de parto pretérmino, retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) y síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido.[13,14] El tratamiento médico de la estenosis aórtica sintomática se limita a diuréticos y reposo en cama. Las pacientes resistentes al tratamiento médico deben recibir tratamiento quirúrgico o bien someterse a una valvuloplastia con balón paliativa. Este último procedimiento parece asociarse a un menor riesgo de pérdida fetal, y es el tratamiento preferido.[15] Hay muchas publicaciones referidas al éxito de la sustitución valvular aórtica durante el embarazo aunque, por desgracia, la sustitución valvular quirúrgica se asocia a una tasa de mortalidad fetal de hasta el 30%.[16] Durante el parto la anestesia epidural debe utilizarse con cautela para evitar la hipotensión y la taquicardia refleja, y se recomienda utilizar monitorización hemodinámica invasiva durante el parto y el alumbramiento. Se prefiere el parto vaginal, con asistencia en la segunda fase del mismo y, en caso de cesárea, es recomendable la anestesia general.[17] La hemorragia posparto es en ocasiones fatídica para las mujeres con estenosis aórtica grave y debe tratarse de forma agresiva.

Las pacientes con estenosis mitral reumática pueden presentar los síntomas por primera vez durante el embarazo. El período de llenado diastólico disminuye por el aumento de la frecuencia cardíaca durante el segundo trimestre, y aumenta la presión en la aurícula izquierda. Estas modificaciones pueden provocar distensión auricular, que se puede asociarse a disnea y al desarrollo de fibrilación auricular (FA). Al frenar la frecuencia cardíaca y mejorar el tiempo de llenado diastólico, los β-bloqueantes reducen las presiones de llenado en la aurícula izquierda. Se prefiere usar fármacos selectivos β_1, ya que no provocan interferencias con la relajación uterina, mediada por los receptores β_2.[18] La restricción de la actividad física también es importante para controlar la frecuencia cardíaca y los síntomas. La FA es mal tolerada durante el embarazo y debe tratarse inmediatamente con cardioversión, si la paciente es hemodinámicamente inestable. La presión en la aurícula izquierda y los síntomas de congestión disminuyen si se restaura con rapidez el ritmo sinusal, aunque hay que tener en cuenta el riesgo de complicaciones tromboembólicas antes de la cardioversión.

El embarazo es un estado de hipercoagulabilidad debido a las concentraciones aumentadas de factores I, II, VII, VIII, IX y X, por lo que el riesgo de tromboembolia aumenta en las pacientes con estenosis mitral grave, incluso en ausencia de FA. Se ha descrito la presencia de trombos clínicamente manifiestos en la aurícula izquierda en ausencia de FA en tres pacientes: una de ellas padeció un accidente cerebrovascular en el territorio de la arteria cerebral media izquierda, otra sufrió una oclusión parcial del orificio de la válvula mitral y la insuficiencia cardíaca empeoró en la última de ellas.[17,19] En cuanto a las pacientes que solicitan atención médica presentando FA, se pueden usar digoxina y β-bloqueantes de forma segura para controlar la respuesta ventricular. Si no se consigue controlar la frecuencia ventricular con ambos, se puede añadir verapamilo. El verapamilo no es teratógeno y parece ser relativamente seguro, aunque se ha descrito hipotensión materna después de la inyección intravenosa (i.v.) rápida de este fármaco.[6] No se dispone de tanta experiencia con el diltiacem, aunque en un estudio de seguimiento del Medicaid en Michigan se apunta a su asociación con defectos cardiovasculares congénitos.[6] La utilización a corto plazo del diltiacem i.v. para controlar la frecuencia ventricular puede considerarse segura y eficaz. Además, en esas pacientes está indicada la anticoagulación en dosis completas y se recomienda pasar a cardioversión en los primeros momentos. Para descartar la presencia de trombos en la aurícula izquierda se debe realizar una ecocardiografía transesofágica (ETE).

No es probable que las pacientes que presentan síntomas relacionados con la estenosis mitral antes del final del primer trimestre (inicio de la expansión de volumen en esas pacientes) toleren bien la gestación y, en estos casos, se valorarán la valvuloplastia percutánea en un centro con experiencia o la comisurotomía quirúrgica. La realización de la valvuloplastia mitral percutánea con balón durante el embarazo se ha referido en cientos de pacientes, con buenos resultados,[12,17] aunque esta técnica debe evitarse en el primer trimestre, a fin de no radiar al feto durante la fase de organogenia, y se reservará para aquellos casos que sean resistentes al tratamiento médico. La cirugía de la válvula mitral se valorará solo en pacientes resistentes al tratamiento médico que no sean candidatas idóneas a la valvuloplastia percutánea, debido a que los riesgos que representa para la madre y para el feto son mucho mayores. En una revisión de los resultados de la cirugía cardiovascular en 161 mujeres gestantes se registraron una tasa de mortalidad materna del 9% y una tasa de mortalidad fetal o neonatal del 29%.[15] Se puede permitir el parto vaginal con asistencia en la segunda fase del parto, reservándose la cesárea para aquellos casos de indicaciones obstétricas. Se recomienda monitorización hemodinámica invasiva con anestesia epidural.[20] Además, es posible usar β-bloqueantes y, en ocasiones, diuréticos para disminuir las presiones de llenado en la aurícula izquierda en el momento del alumbramiento. La autotransfusión de sangre desde el útero poco después del parto se asocia al aumento de las presiones de llenado en la aurícula izquierda (cabe esperar un aumento de aproximadamente 10 mmHg) y puede precipitar el edema de pulmón.

La estenosis pulmonar (EP) valvular aislada es normalmente bien tolerada durante el embarazo, incluso cuando es grave. Aunque el número publicado de gestaciones complicadas por una EP aislada es pequeño, la EP grave no parece afectar negativamente al desenlace materno o fetal del parto. En las pacientes sintomáticas se valorará la valvuloplastia con balón. La EP se asocia con frecuencia a una cardiopatía congénita más compleja, como se analiza en el capítulo 42.

Enfermedad tromboembólica durante el embarazo

La anticoagulación está indicada durante el embarazo para la prevención y el tratamiento de la tromboembolia venosa en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas y para la prevención de las complicaciones en mujeres con trombofilia o pérdidas de embarazo tardías recurrentes. El embarazo es un estado de hipercoagulabilidad debido al aumento de la producción de factores de coagulación y a la resistencia adquirida al anticoagulante endógeno proteína C activada.[21] Además, se reducen la proteína S y el cofactor de la proteína C y disminuye la fibrinólisis.[21] Este estado protrombótico, junto a la estasis venosa de las extremidades inferiores provocado por un útero que aumenta de tamaño, aumenta la probabilidad de trombosis venosa profunda (TVP) durante el embarazo. La tromboembolia venosa es cinco o seis veces más frecuente en las mujeres gestantes en comparación con las no gestantes, y la embolia de pulmón sigue siendo una causa importante de muerte materna en EE. UU. La trombofilia adquirida o hereditaria es más frecuente en prácticamente los dos tercios de las mujeres con antecedentes de abortos recurrentes, preeclampsia, RCIU, desprendimiento de placenta o fetos muertos en relación con la trombosis microvascular de los vasos sanguíneos placentarios.[21,22] La trombofilia hereditaria se debe a mutaciones del factor V Leiden y del gen *20210A* de protrombina, carencias de antitrombina III y proteínas C y S, disfibrinogenemias e hiperhomocisteinemia. Los trastornos adquiridos se deben a anticuerpos anticardiolipina y al anticoagulante lúpico. La magnitud del riesgo de tromboembolia durante el embarazo varía en función de la trombofilia específica. Las alteraciones con trombofilia pueden verse hasta en el 20% de las gestaciones normales, por lo que se recomienda su detección sistemática en mujeres seleccionadas con pérdidas fetales tardías o recurrentes de causa no explicada. Los

métodos utilizados para la anticoagulación son motivo de controversia, pero se recomienda como profilaxis en caso de aumento del riesgo y como tratamiento en los casos de riesgo más alto.

Los fármacos antitrombóticos disponibles actualmente para la prevención y el tratamiento de la tromboembolia y la trombosis valvular son heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM), heparinoides, derivados cumarínicos y ácido acetilsalicílico. Los inhibidores directos de la trombina, como la hirudina, atraviesan la placenta y su uso no se ha evaluado durante el embarazo. Al plantear la estrategia anticoagulante hay que tener en cuenta dos posibles complicaciones fetales del tratamiento: la teratogenia y la hemorragia. Ni las HNF ni las HBPM atraviesan la placenta, por lo tanto no pueden causar hemorragias o teratogenia en el feto. En muchos estudios se ha demostrado que su administración es segura para el feto, mientras que, por el contrario, los derivados cumarínicos atraviesan la placenta y comportan un riesgo potencial de hemorragias y teratogenia en el feto. El efecto de la cumarina en el feto es más importante durante el primer trimestre y provoca embriopatía por warfarina, otros efectos fetopáticos y abortos espontáneos. La embriopatía fetal por warfarina consiste en hipoplasia nasal, que puede provocar la depresión del puente nasal, obstrucción de vías respiratorias altas o epífisis punteadas.[23] Se han descrito anomalías significativas en el SNC, como microcefalia, atrofia óptica e hidrocefalia, así como abortos espontáneos, fetos muertos y muertes neonatales.[23] El período de exposición de máximo riesgo para la embriopatía por warfarina y aborto espontáneo comprende entre las semanas 6 y 12 de gestación, aunque el período de riesgo para el desarrollo de anomalías en el SNC es controvertido y puede abarcar todo el embarazo. En un estudio de cohortes se describió una incidencia mayor de problemas del desarrollo neurológico en niños expuestos a la cumarina en el segundo y tercer trimestre.[24] La exposición continuada a este fármaco puede provocar microhemorragias cerebrales que pueden desembocar en anomalías del desarrollo cerebral. Aún no se ha estudiado el empleo durante el embarazo de dabigatrán, un nuevo inhibidor directo de la trombina por vía oral, de efecto reversible y que constituye una alternativa al tratamiento con warfarina en pacientes con FA.

En una revisión sistemática de los datos publicados sobre el tratamiento anticoagulante durante el embarazo en mujeres con válvulas cardíacas mecánicas se demostró que el riesgo de embriopatía por warfarina era del 6,4% en 1.234 gestaciones.[25] El riesgo de embriopatía por warfarina se eliminó por completo cuando se retiró el fármaco, que fue sustituido por heparina antes de las 6 semanas de gestación y cuya administración continuó durante 12 semanas. El uso de warfarina durante el embarazo se asoció al riesgo más bajo de trombosis valvular, del 3,9%, que aumentó hasta el 9,2% con la sustitución por heparina entre las semanas 6 y 12. El uso de warfarina entre las 6 y 12 semanas se asoció a una tasa de aborto espontáneo del 33,9% en comparación con una tasa del 14,7% cuando se usó heparina antes de la semana 6. Vale la pena destacar que el 46% de las pacientes estudiadas eran portadoras de válvulas de primera generación, normalmente de tipo bola enjaulada o Bjork-Shiley monodisco y solo el 7,1% tenía válvulas bivalvas más modernas. Los autores llegaron a la conclusión de que la utilización de heparina en el primer trimestre elimina la embriopatía fetal por warfarina y reduce la tasa de aborto espontáneo, pero aumenta el riesgo de trombosis valvular y tromboembolia en las mujeres.

En la práctica clínica, la utilización de warfarina durante el embarazo es variable. Muchos médicos, en especial en EE. UU., evitan usar warfarina en absoluto durante el embarazo. Otros médicos reintroducen la warfarina después del primer trimestre y suspenden su uso aproximadamente a las 36 semanas, para evitar la hemorragia maternofetal mayor durante la última etapa de la gestación y en el momento del parto. Otros autores proponen que las pacientes de riesgo alto y las portadoras de válvulas mitrales mecánicas de primera generación, antecedentes de FA, tromboembolia previa o disfunción significativa del VI deben mantenerse con warfarina desde la semana 0 a la semana 6 y de nuevo desde la semana 12 hasta la 35, o incluso durante todo el embarazo. En estos casos se recomienda mantener un INR de 2,5 a 3,5. En ocasiones también se ha señalado la adición de ácido acetilsalicílico en dosis bajas, ya que reduce la incidencia de trombosis valvular en pacientes no gestantes, con el precio de un pequeño incremento del riesgo de hemorragia.[26,27]

Si la madre está totalmente anticoagulada con warfarina al inicio del parto, se debe administrar plasma fresco congelado. La administración de warfarina puede reiniciarse habitualmente en el primer día de posparto. Puede necesitarse superponer la administración de HNF i.v. hasta que la warfarina sea eficaz, dependiendo de la indicación de la anticoagulación en la madre. La administración de warfarina es segura en las mujeres que dan el pecho, ya que no altera los mecanismos de coagulación en el lactante.[28] La AAP clasifica la warfarina y el dicumarol como fármacos de uso seguro en mujeres que dan el pecho.[28]

La HNF ha sido muy utilizada para el tratamiento de los trastornos trombóticos asociados al embarazo. Las complicaciones posibles de su uso consisten en hemorragia, trombocitopenia y osteopenia, esta última puede ser significativa hasta en un tercio de las mujeres que reciben HNF a largo plazo.[29] La trombocitopenia es un efecto adverso menos frecuente, pero puede afectar hasta al 10% de las pacientes. Aproximadamente el 3% de las pacientes no gestantes tratadas con HNF desarrolla trombocitopenia inducida por heparina (TIH), una trombocitopenia mediada por inmunoglobulina G (IgG) que se complica con frecuencia por la extensión de una tromboembolia venosa preexistente o una trombosis arterial nueva.[30] Esta situación representa una complicación grave del tratamiento con heparina y requiere el seguimiento de la cifra de plaquetas durante el tratamiento. La administración de heparina a largo plazo durante el embarazo es posible mediante la inyección subcutánea o i.v. continua.[31,32] La HNF subcutánea puede administrarse en dosis de hasta 10.000 a 20.000 U cada 8 a 12 h. Las recomendaciones actuales del tratamiento con heparina varían en función del nivel de riesgo en cada paciente. La administración de HNF requiere ajustes durante el embarazo y pueden necesitarse dosis más altas si se usa heparina subcutánea para la prevención de la trombosis de una válvula protésica. En las directrices más recientes del American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/European Society of Cardiology (ESC) se recomienda alcanzar un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) dos o tres veces mayor que los valores de control en las mujeres con válvulas cardíacas mecánicas.[7,33,34] En una revisión de 1992, Elkayam[2] propuso ajustar la dosis de heparina hasta un TTPa mínimo de 2,5 veces el valor de control, vigilando el valor mínimo (antes de la siguiente administración) para determinar si es necesaria la administración cada 8 h para prevenir el descenso hasta concentraciones subterapéuticas. La HNF subcutánea se suspenderá 24 h antes de la inducción programada del parto, momento en que se puede iniciar su administración i.v. para retirarla 4 a 6 h antes del momento esperado del alumbramiento.[35]

En cuanto a las pacientes en las que el tratamiento con HNF subcutánea es ineficaz, puede usarse la administración en infusión continua, posible gracias a la implantación de una vía semipermanente.[36] Existen bombas pequeñas para infusión, que pueden cargarse con cartuchos de heparina precargados. Para monitorizar este tratamiento se necesita medir el TTPa y ajustar la dosis según necesidades.

Para muchos médicos, las HBPM se han convertido en el fármaco preferido para la prevención y el tratamiento de la tromboembolia venosa durante el embarazo y para el tratamiento de mujeres con válvulas cardíacas mecánicas, ya que ofrece varias ventajas respecto a la HNF. La biodisponibilidad aproximada de las HBPM es del 92% en comparación con el 30% de la HNF, y tienen una semivida más larga. Además, su respuesta anticoagulante es más predecible y provocan una incidencia menor de TIH, osteopenia y complicaciones hemorrágicas.

Cada vez se obtienen más datos sobre la utilización de las HBPM en el embarazo.[37-42] En una revisión de 486 gestaciones en las que se usaron HBPM se observó osteoporosis sintomática solo en una paciente tratada con HBPM.[41] Solo tres de las pacientes tuvieron un episodio de tromboembolia durante el tratamiento y las reacciones alérgicas fueron muy poco frecuentes, al igual que las hemorragias leves, que se observaron en el 2,7% de la población. En el embarazo, las HBPM se administran a menudo dos veces al día para la prevención de la trombosis en pacientes de riesgo alto. La enoxaparina es la que se administra por vía subcutánea con mayor frecuencia, en dosis de 1 mg/kg dos veces a día que se ajustará durante el embarazo en función del peso materno y del aumento de su eliminación. La dalteparina se administra en dosis de 100 U/kg cada 12 h. Se recomienda vigilar las concentraciones del factor Xa cada 2 semanas durante el embarazo, y las mediciones se obtienen 4 o 6 h después de la última dosis. La dosis de las HBPM debe ajustarse para conseguir las concentraciones objetivo del factor Xa.[17,42] Es importante señalar que la recomendación del seguimiento de factores antifactor Xa es exclusiva del embarazo y se

debe a las variaciones de la farmacocinética y farmacodinamia que se producen durante su desarrollo.

El embarazo en una paciente con válvula cardíaca mecánica plantea algunos problemas con respecto a la anticoagulación. Las mujeres gestantes tienen un riesgo especialmente alto de complicaciones tromboembólicas, con una incidencia que varía entre el 7,5 y el 23%.[43-45] La mayoría de los episodios se presentan en forma de trombosis valvulares, con una tasa de mortalidad asociada del 40%.[43,44,46] El riesgo más alto afecta a las pacientes más mayores, con válvulas mitrales mecánicas de perfil más alto, como las de Bjork-Shiley o de bola enjaulada de Starr-Edwards, o con FA o disfunción del VI.[25,45]

La utilización de HBPM durante el embarazo para pacientes con válvulas cardíacas protésicas sigue siendo motivo de controversia, debido a la difusión de una advertencia inicial emitida por el fabricante y por la Food and Drug Administration (FDA) en julio de 2001 respecto a la seguridad. En 2004, en el prospecto aprobado por este organismo se indicaba en concreto que aún no se había estudiado suficientemente la utilización de HBPM para la profilaxis de la trombosis en mujeres gestantes con válvulas cardíacas protésicas mecánicas. En varios informes de casos y series pequeñas se describe la utilización de HBPM en mujeres gestantes con válvulas cardíacas protésicas. En algunos casos se ha observado que el tratamiento es insuficiente a pesar de que las concentraciones de antifactor Xa eran adecuadas.[42,47] En otra revisión se ha demostrado que muchas de las complicaciones guardaban relación con la dosis inadecuada, ausencia de seguimiento o concentraciones de anti-Xa subterapéuticas.[45] Se diseñó un estudio aleatorizado y abierto para comparar enoxaparina con warfarina y HNF en mujeres gestantes con válvulas protésicas, pero el estudio se terminó después de la inclusión de solo 12 pacientes como consecuencia de dos muertes por trombosis de la válvula protésica en el grupo de enoxaparina. Ambos casos eran pacientes de riesgo alto que tenían concentraciones subterapéuticas de anti-Xa, menores del valor recomendado de 0,3 a 1 UI/ml. Oran et al.[49] revisaron los riesgos de las complicaciones maternofetales en mujeres gestantes con válvulas cardíacas protésicas tratadas con HBPM. Se produjo una trombosis valvular en 7 (8,6%) de 81 gestaciones y la tasa global de tromboembolias fue del 12,4% (10 de 81 pacientes). No obstante, 9 de estas 10 mujeres recibían dosis fijas de HBPM.[48] Entre las 51 gestaciones en las que se vigilaron las concentraciones de antifactor Xa, solo se describió una complicación tromboembólica y la tasa de nacidos vivos fue del 87,7%. En las recomendaciones del American College of Chest Physicians (ACCP) de 2008 sobre mujeres con válvulas cardíacas mecánicas se definen cuatro regímenes posibles: 1) HBPM en dosis ajustadas dos veces al día durante el embarazo (recomendación de grado 1c), hasta conseguir la concentración máxima recomendada por el fabricante de antifactor Xa de 1 a 1,2 U/ml 4 h después de la inyección subcutánea (recomendación de grado 2c); 2) HNF en dosis ajustadas durante el embarazo, administrada por vía subcutánea cada 12 h para mantener el intervalo medio del TTPa en al menos dos veces el control o hasta alcanzar una concentración de anti-Xa de 0,35 a 0,7 U/ml (recomendación de grado 1c); 3) HNF o HBPM hasta la semana 13, sustituyéndola después por warfarina hasta que se acerque el alumbramiento, cuando se reiniciará la HNF o la HBPM, y 4) en mujeres de riesgo muy alto de tromboembolia, incluidas las portadoras de prótesis de generaciones más antiguas en posición mitral o con antecedente de tromboembolia, en las que está indicado administrar antagonistas de la vitamina K durante el embarazo, reiniciando la HNF o la HBPM cerca del alumbramiento tras una revisión exhaustiva con la paciente de los posibles riesgos y beneficios (recomendación de grado 2c). El INR recomendado es de 3, con un intervalo de 2,5 a 3,5. Se recomienda ácido acetilsalicílico en dosis bajas (75 a 100 mg) en mujeres con riesgo máximo de tromboembolia.[50] En las directrices de 2008 del ACC/AHA se recomienda administrar ácido acetilsalicílico en dosis bajas en el segundo y tercer trimestre del embarazo, además de warfarina o heparina (recomendación de clase IIa).[33] En una revisión del tratamiento de válvulas protésicas en el embarazo, Elkayam y Bitar[45] modificaron las recomendaciones del séptimo consenso del ACCP distinguiendo entre las pacientes de riesgo mayor y menor y proponiendo el seguimiento a través de la actividad de la heparina además de la vigilancia de las concentraciones máximas. En las pacientes de riesgo más alto debe ajustarse la HNF para mantener un TTPa de 2,5 a 3,5 veces el control y la HBPM se ajustará hasta la concentración de anti-Xa previa a la administración, de aproximadamente 0,7 U/ml. En las pacientes de riesgo más bajo la dosis de HNF se ajustará hasta un TTPa de dos a tres veces el control y la HBPM hasta un valor de anti-Xa previo a la administración, de aproximadamente 0,6 U/ml.

Fibrinólisis

Aunque el embarazo se percibe como una contraindicación absoluta a la fibrinólisis, se han usado fármacos fibrinolíticos en pacientes gestantes por varias indicaciones como trombosis de la vena ilíaca, infarto agudo de miocardio (IAM), embolia de pulmón masiva, accidente cerebrovascular, trombosis de la vena renal y trombosis de válvula protésica.[45,51-54] Los fibrinolíticos como la estreptocinasa y el activador del plasminógeno de tipo hístico (tPA) se han usado en el embarazo para el IAM y la embolia de pulmón complicada por la inestabilidad hemodinámica o por disfunción del ventrículo derecho (VD).[55-57] Esos fármacos se han utilizado en el primer trimestre sin anomalías claras del desarrollo y sin que se haya asociado la aparición de defectos congénitos a la utilización de los fármacos fibrinolíticos. No obstante, los riesgos asociados comprenden la hemorragia significativa, embolización periférica, parto prematuro y muerte, y se han descrito algunos casos de desprendimiento de placenta y de hemorragia intracraneal neonatal.[58] A pesar de todo, los beneficios pueden superar a los riesgos en cada caso. El peso molecular alto del tPA impide el paso al feto, pero la estreptocinasa sí atraviesa la placenta en cantidades pequeñas, por lo que tiene efectos fibrinolíticos mínimos.

Cardiopatía isquémica

La angina inestable y el IAM pueden aparecer durante el embarazo a través de varios mecanismos, como la disección espontánea de la arteria coronaria, la enfermedad arterial coronaria (EAC) ateroesclerótica o el consumo de tóxicos como la cocaína. Las mujeres que desarrollan EAC ateroesclerótica en el embarazo tienden a ser pacientes con una carga alta de riesgo cardiovascular, por ejemplo, por diabetes, hábito tabáquico, hipertensión arterial, trastornos lipídicos o antecedentes familiares de EAC prematura. El desarrollo del IAM se asocia a muerte maternofetal, ya que la pérdida fetal coincide con frecuencia con la muerte de la madre. Las tasas de mortalidad por infarto de miocardio (IM) parecen ser mayores al final del embarazo, lo que puede atribuirse al aumento de la demanda hemodinámica ejercida sobre el corazón durante este período. El desenlace feliz del alumbramiento de estas pacientes exige coordinación y planificación entre el cardiólogo, el obstetra, el pediatra y el anestesiólogo.[59,60]

En general, el tratamiento de IM en el embarazo no varía con respecto al utilizado en pacientes no gestantes. Como tratamiento de primera línea se recomienda la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria, dado el riesgo de la fibrinólisis. El tratamiento trombolítico y la ICP se realizan con éxito en caso de síndromes coronarios agudos durante el embarazo.[56,57,61,62] La angiografía facilita la definición de la etiología del síndrome, como disección o trombosis. Aunque las preocupaciones más importantes se centran en los riesgos de los medios de contraste y de la radiación en el feto, se pueden utilizar pantallas para disminuir la exposición a esta última. La exposición esperada varía de menos de 0,01 a 0,1 Gy, dependiendo de la complejidad del procedimiento.[58] La implantación de la endoprótesis en la arteria coronaria permite tratar la disección o la lesión ateromatosa a ese nivel.[62] Disponemos de pocos datos sobre el uso de fármacos antiagregantes en el embarazo, como clopidogrel o inhibidores del IIb/IIIa plaquetario. Pueden encontrarse publicados algunos casos aislados que demuestran el empleo satisfactorio de esos fármacos en el embarazo,[62-64] si bien deben usarse solo entendiendo que aumentan el riesgo de hemorragia maternofetal. Se desconoce la seguridad de las endoprótesis con elución de fármacos en mujeres gestantes, pero la necesidad de un tratamiento antiagregante doble a largo plazo es un problema durante el embarazo, así que se recomienda la implantación de endoprótesis de metal no recubierto.[64] El procedimiento de derivación arterial coronaria durante el embarazo comporta un riesgo alto para el feto, con una tasa de mortalidad calculada del 20%, mientras que el riesgo para la madre es parecido al de las pacientes no gestantes.[64,65]

Para el tratamiento antianginoso durante el embarazo se utilizan β-bloqueantes, antagonistas del calcio (AC), heparina y nitratos.[6,66,67] Ya hemos comentado los riesgos de los β-bloqueantes (v. tabla 40-2) y hay algunas publicaciones sobre el empleo de nitroglicerina durante el

embarazo, en especial durante el primer trimestre. Se han usado parches de nitroglicerina transdérmica como tocolíticos, pero la hipotensión y la cefalea son efectos secundarios frecuentes del uso de nitratos, igual que en pacientes no gestantes.

Los AC se han usado para el tratamiento de la hipertensión arterial, arritmias e isquemia. En concreto, se ha usado con éxito diltiacem para tratar la isquemia, pero se asocia a efectos adversos fetales en modelos experimentales con animales.[68] Hay más experiencia con verapamilo en el tratamiento de las arritmias supraventriculares[69] y, si bien se asocia a hipotensión en la madre, parece ser por lo demás un fármaco seguro para la madre y para el feto. Además, se ha usado nifedipino para el tratamiento de la hipertensión arterial en el embarazo. La AAP considera que los AC mencionados son compatibles con la lactancia materna. No se han publicado datos sobre la utilización de amlodipino en el embarazo o la lactancia en el ser humano.

Las primeras recomendaciones aconsejan evitar ácido acetilsalicílico durante el embarazo debido al riesgo potencial de cierre prematuro del conducto arterioso. No obstante, en un metaanálisis del Imperiale y en un estudio aleatorizado de gran tamaño (Collaborative Low-Dose Aspirin Study in Pregnancy [CLASP]) no se confirmaron el aumento del riesgo fetal o los efectos secundarios maternos tras la administración de ácido acetilsalicílico en dosis de 60 a 150 mg al día.[35,70] Se debe evitar utilizar ácido acetilsalicílico en dosis altas (325 a 650 mg/día) durante el embarazo, ya que puede afectar a la homeostasis materno-fetal y provoca defectos de la tabicación cardiovascular, RCIU y cierre prematuro del conducto arterioso, que puede provocar hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido.[6] Por el contrario, el ácido acetilsalicílico en dosis bajas tiene efectos favorables en pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos, con riesgo alto de desarrollar preeclampsia, con pérdidas tardías recurrentes de las gestaciones o con riesgo alto de trombosis de válvula protésica.[4,35,50] Asimismo, recomendamos utilizar ácido acetilsalicílico en dosis bajas durante el embarazo en pacientes con EAC obstructiva. Aunque este fármaco se excreta en la leche materna en concentraciones bajas, no se ha descrito que afecte a la función plaquetaria del lactante expuesto, aunque es un riesgo potencial.[6,7,50] La AAP aconseja cautela al utilizar ácido acetilsalicílico durante la lactancia.[5] El empleo de fármacos hipocolesterolemiantes forma parte del tratamiento en las pacientes con EAC, y se aborda a continuación.

Trastornos lipídicos

Cada vez se diagnostican trastornos lipídicos en un número mayor de mujeres jóvenes. Las pacientes con hiperlipemia grave y otros factores de riesgo cardíacos, como hipertensión arterial, diabetes y antecedentes familiares de EAC prematura, pueden recibir fármacos hipolipemiantes para reducir el riesgo de episodios cardíacos futuros. Hay pocos datos sobre la utilización de estatinas durante el embarazo,[71-73] si bien algunos datos obtenidos en animales demuestran la aparición de anomalías del desarrollo con fluvastatina y atorvastatina en dosis altas.[7] Se han descrito algunos casos de exposición a lovastatina y simvastatina durante el embarazo en el período de vigilancia poscomercialización, que afectan a 134 pacientes con grados de exposición variables.[7,71,73] Los resultados del embarazo no fueron muy diferentes de los obtenidos en la población normal, pero el número de pacientes solo permitía excluir el incremento en tres o cuatro veces de los resultados adversos. Dado que aún se desconocen los riesgos de las estatinas durante el embarazo, al igual que los beneficios del tratamiento de los trastornos lipídicos durante ese período, las recomendaciones actuales son interrumpir la administración de estos fármacos antes de la concepción y evitar su uso durante el embarazo.

Los secuestradores de ácidos biliares, como colestiramina y colestipol, se utilizan para el tratamiento de la hiperlipemia tipo IIa asociada a elevación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Aunque se dispone de pocos datos sobre los efectos en el feto, estos fármacos no se absorben y, por lo tanto, no deben ser teratógenos. Sin embargo, existe un riesgo teórico para el feto porque disminuye en la madre la absorción de vitaminas liposolubles. Ante la ausencia de datos, las recomendaciones actuales son evitar estos fármacos durante el embarazo. Tampoco se ha descrito su uso durante la lactancia, aunque se consideran compatibles.[6]

Disponemos de muy poca información sobre la utilización de niacina, gemfibrocilo, fenofibrato o ecetimiba en el embarazo humano. En estudios animales con gemfibrocilo, fenofibrato y ecetimiba en dosis altas se demostraron efectos tóxicos en el feto.[6] En general, la retirada de los fármacos hipolipemiantes no parece suponer un riesgo para la madre. La administración de estos fármacos se debe interrumpir antes de la concepción y evitar durante el embarazo y la lactancia, ya que no existen datos sobre sus efectos en el feto.

Insuficiencia cardíaca

La *miocardiopatía periparto* (MCPP) se define como el desarrollo de una miocardiopatía dilatada desde el último mes de embarazo hasta los primeros 6 meses posparto, después de excluir otras causas de insuficiencia cardíaca.[2] Los criterios ecocardiográficos para el diagnóstico de la MCPP son una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) menor del 45% o acortamiento fraccionado menor del 30% y tamaño telediastólico del VI mayor de 2,7 cm/m^2.[2,74] Este diagnóstico se asocia a tasas de mortalidad que varían entre el 9 y el 50%, dependiendo de la serie.[2,12,75-77] Las causas de muerte son empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, arritmias y episodios de tromboembolia. El resultado de la MCPP parece ser mejor que el de la miocardiopatía dilatada idiopática no relacionada con el embarazo, teniendo aproximadamente el 50% de las pacientes con MCPP una mejoría importante de la función ventricular y de los síntomas clínicos en comparación con el 10% en caso de miocardiopatía dilatada idiopática.[77] La evolución a largo plazo de la MCPP es variable, algunas de las pacientes recuperan su capacidad funcional normal, con tamaño y función del corazón también normales, mientras que otras presentan dilatación o disfunción persistentes del VI y otras, en fin, fallecen o reciben un trasplante cardíaco.[78]

El tratamiento de la MCPP es parecido al de la insuficiencia cardíaca congestiva de cualquier etiología; en un primer momento se recomienda reposo en cama y restricción de sodio y líquidos, y el tratamiento médico puede consistir en digoxina, diuréticos y reducción de la poscarga. La digoxina se ha utilizado ampliamente durante el embarazo para tratar las arritmias supraventriculares, si bien pueden necesitarse dosis diarias altas antes del alumbramiento (0,25 a 0,5 mg/día por vía oral) debido al aumento de su biodisponibilidad. La digoxina es relativamente segura para el feto y para la madre, y puede usarse de forma segura durante la lactancia materna.[79,80] Los diuréticos deben usarse con moderación para evitar el descenso de la perfusión placentaria. La furosemida es el diurético de elección. Debe evitarse usar espironolactona, debido a que sus efectos antiandrógenos pueden causar disfunciones endocrinas fetales e interferir con la formación del aparato reproductor. No se dispone de datos sobre el empleo de eplerenona.

La reducción de la poscarga es una ventaja para muchas pacientes con insuficiencia cardíaca, pero se evitará usar inhibidores de la ECA y ARA hasta después del alumbramiento, ya que son teratógenos. Se han detectado concentraciones muy bajas de inhibidores de la ECA en la leche materna, pero la AAP considera que el captopril y el enalapril son compatibles con la lactancia materna. La hidralacina, con o sin utilización de nitratos, es otra opción terapéutica para la vasodilatación durante el embarazo. Cada vez hay más experiencia con este último fármaco en el embarazo, sin que se aprecien efectos adversos significativos para la madre o para el feto,[81] si bien la incidencia de desarrollo de un síndrome tipo lupus en la madre es algo mayor. Aunque se excreta en la leche materna en concentraciones bajas, puede usarse durante la lactancia. Se puede empezar con 10 mg por vía oral tres o cuatro veces al día, e ir aumentando hasta 50 mg tres o cuatro veces al día en la paciente gestante. Se puede valorar añadir β-bloqueantes, en especial en caso de arritmia. No obstante, estos últimos se asocian a peso bajo al nacer y sus beneficios en la insuficiencia cardíaca se obtienen a largo plazo, por tanto, parece prudente empezar el bloqueo β después del alumbramiento. No disponemos de datos sobre el empleo de carvedilol en mujeres durante el embarazo y se reserva para el tratamiento médico en el posparto. Tampoco hay datos sobre la utilización de nesiritida en pacientes gestantes o que estén lactando.

Las pacientes con MCPP tienen una tasa alta de tromboembolia, que puede complicar hasta el 53% de los casos.[82] Se recomienda anticoagular a estas pacientes, en especial si la fracción de eyección es menor del 35%.[77,83] Durante el embarazo, se prefiere usar HBPM o HNF frente a warfarina, y la administración de esta última empezará en el posparto.

En pacientes hemodinámicamente inestables, la primera prioridad es restablecer la circulación materna adecuada con soporte inótropo o mecánico, según necesidades. Si el gasto cardíaco es inadecuado para

mantener al feto o si el tratamiento de soporte de la madre supone un riesgo para él, se recomienda el parto inmediato. Las mujeres desarrollan MCPP en el último mes del embarazo, por lo tanto, el parto tiene lugar casi a término con buenas posibilidades de supervivencia para el feto. Después del alumbramiento, el tratamiento médico debe cambiarse para incluir β-bloqueantes e inhibidores de la ECA según tolerancia. También se han realizado con éxito trasplantes cardíacos en el posparto.

Las gestaciones futuras de las pacientes con MCPP se asocian a resultados adversos como empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, trasplante y muerte. Elkayam et al.[84] realizaron una encuesta entre cardiólogos para evaluar los resultados de gestaciones posteriores en pacientes con MCPP. Este grupo de 44 mujeres tuvo 60 gestaciones más, y se dividieron en pacientes que recuperaron la función del VI con una FEVI mayor del 50% (n = 28) y pacientes con disfunción persistente del VI con FEVI menor del 50% (n = 16) antes del embarazo posterior. Los datos ecocardiográficos demostraron la reducción de la fracción de eyección en pacientes de ambos grupos durante el embarazo posterior. El desarrollo de síntomas de insuficiencia cardíaca fue más probable en las pacientes con disfunción del VI (44%) que en las que tenían función normal del VI antes del embarazo (21%). Se comunicaron tres muertes entre las pacientes con disfunción persistente del VI. La sobrecarga de volumen asociada al embarazo puede desenmascarar la reserva contráctil anómala asociada a la MCPP.[85] Aunque la muerte es muy poco frecuente en las pacientes con normalización de la función del VI, existe riesgo de que la función del VI disminuya de forma significativa y persistente. Se detecta disfunción del VI aproximadamente en el 20% de las pacientes y disfunción persistente del VI en aproximadamente la mitad.[86,87] Se asesorará a las pacientes sobre el riesgo de embarazos posteriores y sobre el método anticonceptivo más seguro y eficaz. En cuanto a las pacientes que decidan continuar con otro embarazo, se retirarán los inhibidores de la ECA y los ARA debido a su teratogenia y se iniciará la administración de la combinación dinitrato de isosorbida-hidralacina. Se obtendrá un ecocardiograma de seguimiento para reevaluar la función del VI 3 meses después de modificar el tratamiento.[88] También puede ser útil valorar la concentración inicial de péptido natriurético cerebral (BNP). Se considerará terminar prematuramente un embarazo no deseado, en especial en mujeres con disfunción persistente del VI.

Arritmias cardíacas

Las alteraciones del ritmo cardíaco son frecuentes durante el embarazo y van desde taquicardia sinusal y extrasístoles auriculares y ventriculares hasta taquicardia ventricular. Los trastornos del ritmo pueden ser evidentes desde el primer momento de la gestación. Además, las pacientes con trastornos del ritmo subyacentes pueden sufrir una reagudización de su problema durante la gestación. En este caso, los trastornos del ritmo pueden ser evidentes cuando se produzca la expansión de volumen, y la expansión auricular puede aumentar la irritabilidad de esas cámaras y precipitar la FA o la taquicardia supraventricular. La anemia, los trastornos tiroideos y los factores precipitantes extrínsecos como la cafeína, las aminas simpaticomiméticas y el alcohol pueden provocar trastornos del ritmo durante el embarazo y fuera de él. En ocasiones, las pacientes tienen arritmias solo cuando están embarazadas.

En algunas pacientes puede presentarse una taquicardia sinusal inadecuada. En los casos habituales, la taquicardia sinusal no guarda proporción con el estadio del embarazo en ausencia de enfermedad tiroidea, anemia, disfunción cardíaca o infección. Puede deberse a la ansiedad de la madre y al tono simpático alto. Las pacientes con taquicardia sinusal inadecuada pueden tener disnea con cargas de trabajo bajas, pero el volumen adecuado y la expansión con sal pueden limitar los síntomas producidos por este trastorno. El tratamiento con β-bloqueantes es eficaz, pero deben prescribirse solo en casos graves, dada la naturaleza relativamente benigna de esta afección.

Las extrasístoles auriculares pueden manifestar síntomas, pero pocas veces necesitan tratamiento durante el embarazo. En las pacientes con taquicardia supraventricular deben intentarse en primer lugar las maniobras vagales, administrándose adenosina i.v. si son ineficaces.[89-91] Administrada en dosis de 3 a 6 mg por vía i.v., es muy eficaz para terminar con estas arritmias. Tiene una semivida corta, lo que la convierte en un fármaco seguro durante el embarazo, y no se han descrito complicaciones fetales relacionadas con su uso. Además, se han empleado β-bloqueantes y verapamilo para terminar con arritmias supraventriculares.[92,93]

Algunas de las pacientes presentan episodios recurrentes de taquicardia supraventricular que justifican el tratamiento antiarrítmico depresor. En ausencia de preexcitación, pueden usarse bloqueantes del nódulo auriculoventricular (AV). La digoxina se ha utilizado ampliamente en el embarazo sin que se hayan descrito efectos secundarios significativos, si bien su volumen de distribución aumenta durante la gestación y puede aumentar la dosis necesaria (0,25 a 0,5 mg/día). También se han usado verapamilo y β-bloqueantes para suprimir esta taquicardia.

Durante el embarazo pueden presentarse FA y aleteo auricular, que pueden desembocar en una descompensación hemodinámica aguda en pacientes con enfermedad cardíaca estructural significativa. Las pacientes sin hipotensión, molestias torácicas o disnea pueden tratarse con bloqueantes del nódulo AV como digoxina, β-bloqueantes, diltiacem o verapamilo, hasta conseguir el control de la frecuencia. Cuando se necesite tratamiento antiarrítmico para facilitar la conversión, se dispone de fármacos convencionales o más contemporáneos. La experiencia más abundante se refiere a quinidina, que se ha usado en el embarazo durante más de 50 años. Sus efectos secundarios en la madre pueden consistir en náuseas, vómitos, diarrea, sensación de obnubilación y acúfenos, todos ellos intensos. Los efectos cardíacos consisten en hipotensión, taquicardia ventricular polimorfa y muerte súbita. La quinidina atraviesa la placenta, por lo que las concentraciones séricas de la madre y el feto son parecidas. Aunque se han descrito casos de trombocitopenia neonatal, este fármaco se clasifica como relativamente seguro en el embarazo.[7,69,94] También posee propiedades oxitócicas en dosis altas, pero provoca pocas veces la pérdida del embarazo. Se excreta en la leche materna, pero sin causar problemas importantes en el lactante.

También se ha utilizado procainamida para el tratamiento de las arritmias auriculares y ventriculares, y su uso no se asocia a anomalías del desarrollo.[94] La procainamida y su metabolito principal, la *N*-acetilprocainamida, se excretan en la leche materna pero no se asocian a efectos adversos a corto plazo.[95] No se conoce con detalle el efecto de este fármaco a largo plazo en el desarrollo de anticuerpos antinucleares o síndromes tipo lupus en el niño.

Tanto la flecainida como la propafenona, ambos fármacos de clase Ic, son útiles en el tratamiento de la taquicardia ventricular y supraventricular y parecen ser relativamente seguros durante el embarazo.[6,93,96] Ahora tenemos más experiencia con la flecainida que con la propafenona, ya que se ha utilizado con éxito en las taquicardias fetales. Todos los fármacos de clase Ic deben evitarse en las pacientes con IM previo o miocardiopatía, debido al riesgo de muerte que se describió en el Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST).[97] El sotalol es un fármaco de clase II sin propiedades antagonistas del receptor β cardioselectivas y se considera un fármaco seguro en general. Se ha utilizado durante el embarazo para el tratamiento de la hipertensión arterial y se ha convertido en un fármaco de primera o segunda línea para el tratamiento de la taquicardia fetal.[96] La máxima preocupación que plantea su uso se refiere al riesgo proarrítmico en la madre y el feto. Por su parte, la ibutilida y la dofetilida son fármacos antiarrítmicos de clase III aprobados para la conversión aguda del aleteo auricular y la FA en pacientes no gestantes. No se ha descrito su uso en el embarazo, por lo que deben evitarse. La dofetilida es teratógena en estudios animales.[5] La amiodarona se ha popularizado como fármaco antiarrítmico en EE. UU., principalmente debido a su mayor eficacia respecto a otros fármacos y su ausencia relativa de riesgo proarrítmico. Es muy utilizada para la conversión de la FA y el aleteo auricular, para mantener el ritmo sinusal y para el tratamiento de la taquicardia ventricular, pero contiene yodo y aumenta las concentraciones circulantes de este halógeno[98] y que puede producir, en consecuencia, hipotiroidismo neonatal. Por lo tanto, la utilización de amiodarona se restringe a los casos graves o potencialmente mortales. Aunque las extrasístoles ventriculares aumentan en muchas mujeres durante el embarazo, son pocas las que desarrollan una taquicardia ventricular mantenida o no mantenida. La evaluación inicial de la taquicardia ventricular debe incluir la evaluación de la enfermedad cardíaca estructural, ya que las pacientes con taquicardia ventricular sin enfermedad cardíaca estructural tienen un riesgo bajo de mortalidad y morbilidad y, a menudo, se pueden tratar con β-bloqueantes. Las pacientes con enfermedad cardíaca estructural

(displasia del VC, miocardiopatía hipertrófica, EAC, MCPP o síndrome de QT largo) que tienen taquicardia ventricular tienen un riesgo mayor de desarrollar arritmias graves.

En cuanto a la taquicardia ventricular que se tolera hemodinámicamente, el tratamiento debe comenzar con lidocaína o procainamida. El primero de estos fármacos también se utiliza en el embarazo como anestésico local, atraviesa la placenta y aparece con rapidez en la circulación fetal. Se ha asociado a depresión del SNC en el recién nacido cuando se alcanzan concentraciones altas, aunque sigue siento el tratamiento adecuado de la fase aguda de la taquicardia ventricular. La amiodarona debe evitarse, salvo en caso de arritmia grave o potencialmente mortal. Los fármacos de tipo Ic como flecainida y propafenona están contraindicados en pacientes con enfermedad cardíaca estructural. Algunas de esas pacientes pueden necesitar tratamiento crónico con fármacos antiarrítmicos depresores o con dispositivos implantables, dependiendo de la naturaleza de su trastorno subyacente. Los dispositivos implantables más modernos son más pequeños y pueden implantarse en posición prepectoral, y es necesario que la exposición del feto a la radiación sea mínima durante la implantación del dispositivo durante el embarazo.

La reanimación cardiopulmonar se necesita en pocas ocasiones durante el embarazo,[99] si bien puede ser difícil aplicar las compresiones torácicas efectivas. La colocación de la paciente sobre su lado izquierdo mejora el retorno sanguíneo desde la periferia. Si la parada cardíaca se produce antes de que el feto sea viable, el objetivo será reanimar a la madre. Si se produce después de ese momento, el objetivo de la reanimación se dirige tanto a la madre como al feto, que deberá ser alumbrado con rapidez mediante cesárea.

Síndrome de Marfan

El síndrome de Marfan es un trastorno autosómico dominante producido por mutaciones del gen de la fibrilina. Las pacientes con este síndrome pueden tener anomalías oculares, musculoesqueléticas y cardíacas. Los trastornos cardiovasculares más frecuentes son la valvulopatía mitral/enfermedad valvular con insuficiencia mitral, insuficiencia aórtica y aumento de tamaño de la raíz aórtica, todos ellos de etiología mixomatosa. Las pacientes afectadas por este síndrome tienen un mayor riesgo de disección aórtica durante el embarazo,[100] en particular si el aumento de la raíz aórtica es muy importante (> 4 cm) antes del embarazo.[100] Por tanto, se recomienda proceder a la reparación quirúrgica programada de una raíz aórtica dilatada mayor de 4,5 cm antes de la concepción.[33] No obstante, el riesgo de esta complicación es mayor incluso en las pacientes sin dilatación significativa de la raíz aórtica antes del embarazo en comparación con las mujeres que no tienen síndrome de Marfan, y se proporcionará el asesoramiento adecuado en consecuencia.

La utilización de β-bloqueantes consigue reducir la velocidad de dilatación de la raíz aórtica y la progresión de la insuficiencia aórtica. Estos fármacos también atenúan el riesgo de disección aórtica durante el embarazo. Por esos motivos, las pacientes con síndrome de Marfan deben recibir un β-bloqueante durante la gestación. El consejo previo a la concepción resulta ser esencial para revisar el riesgo materno y optimizar el tratamiento médico cuando el riesgo del embarazo sea aceptable.

Hipertensión pulmonar

Las mujeres con hipertensión pulmonar significativa tienen un riesgo extremadamente alto de morbilidad y mortalidad materna y pérdida fetal. El aumento de riesgo de mortalidad materna afecta a todo el embarazo y a las primeras semanas después del parto. El embarazo en mujeres con síndrome de Eisenmenger se asocia a tasas de mortalidad maternas del 36 al 39%.[12,101,102] El aumento del gasto cardíaco y el descenso de la resistencia vascular sistémica propios del embarazo aumentan la derivación derecha-izquierda, con empeoramiento de la cianosis en las pacientes afectadas (v. capítulo 42). La hipertensión pulmonar primaria también se asocia a una tasa de mortalidad materna elevada; se describen en las series más recientes cifras entre el 30 y el 40%[2,103] y de hasta el 50% en las series más antiguas.[102] La muerte se produce con frecuencia en el período posparto inmediato y se asocia a crisis de hipertensión pulmonar, trombosis de la arteria pulmonar *in situ*, insuficiencia progresiva del VD, arritmias y muerte súbita.[2] Confirmar esta tasa de mortalidad materna elevada ha llevado a los médicos a recomendar anticoncepción eficaz, ligadura de trompas y, en caso de embarazo, terminación precoz.[104]

Más recientemente, las tasas de mortalidad materna han disminuido hasta cifras en torno al 25%, mejorando con el asesoramiento antes del embarazo y el tratamiento multidisciplinar durante la gestación, el alumbramiento y el período posparto.[105-107] En cuanto a las pacientes con hipertensión pulmonar que deciden continuar con el embarazo, puede ser importante implantar un reposo en cama desde el principio y de larga duración.[101] El oxígeno suplementario puede ser útil. El tratamiento médico consiste en anticoagulación, ya que la trombosis *in situ* es uno de los mecanismos que causan la muerte de la madre. Se recomienda lograr la anticoagulación durante toda la gestación y en el período posparto inmediato. Se puede usar HBPM o HNF, si bien no se ha llegado a un consenso sobre el uso y la elección del tratamiento dirigido ni sobre la utilización de la anticoagulación o del modo y momento en que debe provocarse el parto en las mujeres que deseen continuar con el embarazo.[49] Los inhibidores de la fosfodiesterasa-5, sildenafilo y tadalafilo, se administran por vía oral, mientras que la prostaciclina (epoprostenol) y sus análogos, iloprost y treprostinil, se administran mediante nebulizador o continuamente por vía subcutánea o infusión i.v. Se han descrito muchos casos de éxito con estos tratamientos en el embarazo, durante el parto y el alumbramiento y en el período posparto inmediato.[103,105,106,108-112] Los antagonistas de los receptores de endotelina (bosentán, sitaxsentán y ambrisentán) están contraindicados en el embarazo y se ha demostrado que son teratógenos en estudios animales (categoría X de la FDA).[5]

El deterioro sintomático se produce a menudo en el segundo o tercer trimestre y puede justificar la hospitalización. Las pacientes solicitan atención médica con cansancio, disnea de esfuerzo, síncope, dolor torácico, palpitaciones, tos, hemoptisis y edema de las piernas. La rotura prematura de membranas es frecuente, y debe esperarse.[2,109] Asimismo, es esencial evitar el incremento de la resistencia vascular pulmonar y mantener la precarga y la contractilidad del VD durante el parto y el alumbramiento.[113] El tipo de parto es motivo de controversia, algunos autores recomiendan el parto vaginal con anestesia epidural, reservando la cesárea por indicaciones obstétricas debido a la mayor morbilidad y mortalidad que se asocian.[114] Otros autores recomiendan la cesárea programada hacia la mitad del tercer trimestre para evitar el incremento máximo del gasto cardíaco que se ve en las últimas semanas del embarazo y para evitar los efectos hemodinámicos que tiene la acción de empujar. Debe administrarse oxígeno para reducir la hipoxemia y puede usarse óxido nítrico inhalado o prostaglandinas i.v. o inhaladas para reducir la resistencia vascular pulmonar. El aumento del riesgo de muerte materna persiste en las primeras semanas después del parto, y se recomienda vigilar a la paciente en una unidad de cuidados intensivos durante los primeros días después del alumbramiento.

Kiely et al.[105] describieron una serie consecutiva de 10 gestaciones en 9 pacientes atendidas entre 2002 y 2009 utilizando un abordaje multidisciplinar. En cuanto a las pacientes que se clasifican como clase funcional III de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que no reciben tratamiento, se recomendó iloprost inhalado. En las de clase funcional II se recomendó usar iloprost inhalado a partir del segundo trimestre. Si la paciente se deterioraba, se iniciaba la administración de prostaciclina parenteral y, más recientemente, se puede utilizar sildenafilo. La anticoagulación con HBPM se usó durante todo el embarazo y las pacientes se evaluaron cada 4 semanas hasta la semana 28, después cada 2 semanas y después semanalmente. Se recomendó el parto por cesárea a las 34 semanas de gestación con anestesia epidural, monitorización cardíaca, oximetría y monitorización arterial y venosa central. Las pacientes estuvieron en observación en una unidad de cuidados críticos durante los primeros 7 días del posparto. No se produjeron muertes fetales y solo se describió una muerte materna en una paciente posparto que suspendió el tratamiento médico en contra del consejo médico 4 semanas después del alumbramiento, y rechazó su ingreso a pesar del deterioro clínico.

Profilaxis antibiótica

La AHA ya no recomienda administrar la profilaxis antibiótica de la endocarditis bacteriana antes de diversos procedimientos dentales, respiratorios, digestivos y genitourinarios, salvo en pacientes consideradas como de riesgo muy alto.[115] Las recomendaciones de la AHA de 2007 sobre profilaxis antes de procedimientos dentales se aplican a pacientes con riesgo alto de endocarditis, como son las que tienen válvulas cardíacas protésicas, antecedentes de endocarditis, derivaciones quirúrgicas

sistémicas-pulmonares, cardiopatía congénita cianótica no reparada, cardiopatía congénita reparada con material o dispositivos protésicos, si se implantan quirúrgicamente o mediante intervención con catéter, en los 6 meses anteriores al procedimiento, defectos congénitos reparados con defectos residuales en el dispositivo o parche protésico o en sus cercanías, o antecedentes de trasplante cardíaco y valvulopatía cardíaca.

Algunos casos de endocarditis se han asociado al parto. Se pensaba que la bacteriemia era poco frecuente después del parto vaginal, describiéndose una frecuencia del 1 al 5%[17,116,117] en comparación con unas tasas del 60 al 90% en los procedimientos dentales. Por este motivo, en las directrices prácticas del ACC/AHA de 1998 no se recomendaba la profilaxis antibiótica para el parto vaginal o abdominal no complicado, salvo si se sospechaba bacteriemia o infección activa.[118] En las pacientes de riesgo alto se mantenía como opción la profilaxis durante el parto vaginal. Muchos autores no están de acuerdo con estas directrices, argumentando que las complicaciones son habitualmente inesperadas y que, por tanto, la administración de antibióticos después de una complicación supone un riesgo para las pacientes cardíacas que ya tienen un riesgo alto. Además, en publicaciones recientes se ha demostrado una tasa significativamente más alta de bacteriemia después del parto y el alumbramiento, que varía entre el 14 y el 19%.[119-121] Además, en una revisión reciente de casos de endocarditis como complicación del embarazo se encontraron tasas de mortalidad fetales y maternas significativas, del 15 y el 22%, respectivamente.[122] Pero recientemente se ha determinado que la incidencia de bacteriemia es más alta y que el coste de la profilaxis antibiótica es relativamente bajo ante la morbilidad y mortalidad importantes de la endocarditis, de manera que muchos centros administran rutinariamente antibióticos profilácticos antes del parto a sus pacientes de riesgo alto con cardiopatía valvular y congénita.[17] El régimen terapéutico habitual consistiría en 2 g de ampicilina por vía intramuscular (i.m.) o i.v. más 1,5 mg/kg de gentamicina (sin superar los 120 mg) administrados al comienzo del parto o en los primeros 30 min de una cesárea, seguidos por 1 g de ampicilina i.m. o i.v. o 2 g de amoxicilina oral 6 h más tarde. En caso de alergia a la penicilina se recomienda administrar 1 g de vancomicina i.v.[118] En las pacientes de riesgo moderado se recomienda administrar una dosis única de 2 g de ampicilina o 1 g de vancomicina. No obstante, los médicos deben saber que la profilaxis antimicrobiana sistemática tiene también su lado negativo: consideraciones de costes y modificaciones de la flora cutánea por su uso, con tasas altas de colonización por estafilococos resistentes, y deben tener en cuenta la posibilidad de provocar efectos adversos en recién nacidos con infecciones bacterianas resistentes cuando implanten estas directrices prácticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elkayam U. Pregnancy and cardiovascular disease. In Braunwald E (ed): *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*, Philadelphia, 1992, WB Saunders, pp 1790-1809.
2. Elkayam U. Pregnancy and cardiovascular disease. In Zipes DP, Libby P, Bonow RO, et al, (eds): *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*, Philadelphia, 2005, WB Saunders, pp 1965-1983.
3. Elkayam U, Gleicher N. Hemodynamics and cardiac function during normal pregnancy and the puerperium. In Elkayam U, Gleicher N (eds): *Cardiac problems in pregnancy*, New York, 1998, Wiley-Liss, pp 3-21.
4. Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, et al. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:109-127.
5. Briggs GG, Freeman RK, Yaffee SJ, (eds): *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*, Philadelphia, 2011, Lippincott, Williams & Wilkins.
6. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*, Philadelphia, 2005, Lippincott, Williams & Wilkins, pp 705-707.
7. Qasqas SA, McPherson C, Frishman WH, et al. Cardiovascular pharmacotherapeutic considerations during pregnancy and lactation. *Cardiol Rev* 2004;12:240-261.
8. Duminy PC, Burger PD. Fetal abnormality associated with the use of captopril during pregnancy. *S Afr Med J* 1981;60:805.
9. Ferris TF, Weir EK. Effect of captopril on uterine blood flow and prostaglandin E synthesis in the pregnant rabbit. *J Clin Invest* 1983;71:809-815.
10. From the Centers for Disease Control, Prevention. Postmarketing surveillance for angiotensin-converting enzyme inhibitor use during the first trimester of pregnancy—United States, Canada, and Israel, 1987-1995. *JAMA* 1997;277:1193-1194.
11. Lip GY, Churchill D, Beevers M, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in early pregnancy. *Lancet* 1997;350:1446-1447.
12. Klein LL, Galan HL. Cardiac disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:429-459, viii..
13. Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP, et al. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:893-899.
14. Silversides CK, Colman JM, Sermer M, et al. Early and intermediate-term outcomes of pregnancy with congenital aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2003;91:1386-1389.
15. Weiss BM, von Segesser LK, Alon E, et al. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy: a systematic review of the period 1984-1996. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1643-1653.
16. Chambers CE, Clark SL. Cardiac surgery during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:316-323.
17. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy part I: native valves. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:223-230.
18. Hurst AK, Hoffman K, Fishman WH. The use of β-adrenergic blocking agents in pregnancy and lactation. In Elkayam U, Gleicher N (eds): *Cardiac problems in pregnancy*, New York, 1998, Wiley-Liss, pp 351-390.
19. Hameed A, Akhter MW, Bitar F, et al. Left atrial thrombosis in pregnant women with mitral stenosis and sinus rhythm. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:501-504.
20. Hemmings GT, Whalley DG, O'Connor PJ, et al. Invasive monitoring and anaesthetic management of a parturient with mitral stenosis. *Can J Anaesth* 1987;34:182-185.
21. Doyle NM, Monga M. Thromboembolic disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:319-344, vi..
22. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:412-424.
23. Pettifor JM, Benson R. Congenital malformations associated with the administration of oral anticoagulants during pregnancy. *J Pediatr* 1975;86:459-462.
24. Wesseling J, Van Driel D, Heymans HS, et al. Coumarins during pregnancy: long-term effects on growth and development of school-age children. *Thromb Haemost* 2001;85:609-613.
25. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160:191-196.
26. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993;329:524-529.
27. Cappelleri JC, Fiore LD, Brophy MT, et al. Efficacy and safety of combined anticoagulant and antiplatelet therapy versus anticoagulant monotherapy after mechanical heart-valve replacement: a meta-analysis. *Am Heart J* 1995;130:547-552.
28. McKenna R, Cole ER, Vasan U. Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother? *J Pediatr* 1983;103:325-327.
29. Barbour LA, Kick SD, Steiner JF, et al. A prospective study of heparin-induced osteoporosis in pregnancy using bone densitometry. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:862-869.
30. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330-1335.
31. Henny CP, ten Cate H, Buller HR, et al. Ambulatory heparin treatment. *Lancet* 1982;1:615.
32. Rabinovici J, Mani A, Barkai G, et al. Long-term ambulatory anticoagulation by constant subcutaneous heparin infusion in pregnancy: case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:89-91.
33. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1-e142.
34. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M, et al. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med* 1993;119:104-109.
35. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:627S-644S.
36. Nelson DM, Stempel LE, Fabri PJ, et al. Hickman catheter use in a pregnant patient requiring therapeutic heparin anticoagulation. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:461-462.
37. Dulitzki M, Pauzner R, Langevitz P, et al. Low-molecular-weight heparin during pregnancy and delivery: preliminary experience with 41 pregnancies. *Obstet Gynecol* 1996;87:380-383.
38. Fejgin MD, Lourwood DL. Low molecular weight heparins and their use in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv* 1994;49:424-431.
39. Hurst AK, Hoffman K, Frishman W. The use of β-adrenergic blocking agents in pregnancy and lactation. In Elkayam U, Gleicher N (eds): *Cardiac problems in pregnancy*, New York, 1998, Wiley-Liss, pp 357-372.
40. Nelson-Piercy C, Letsky EA, de Swiet M. Low-molecular-weight heparin for obstetric thromboprophylaxis: experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1062-1068.
41. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999;81:668-672.
42. Yinon Y, Siu SC, Warshafsky C, et al. Use of low molecular weight heparin in pregnant women with mechanical heart valves. *Am J Cardiol* 2009;104:1259-1263.
43. Danik S, Fuster V. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves. *Mt Sinai J Med* 2004;71:322-329.
44. Salazar E, Izaguirre R, Verdejo J, et al. Failure of adjusted doses of subcutaneous heparin to prevent thromboembolic phenomena in pregnant patients with mechanical cardiac valve prostheses. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1698-1703.
45. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy: part II: prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:403-410.
46. Sbarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *Br Heart J* 1994;71:196-201.
47. Greer I, Hunt BJ. Low molecular weight heparin in pregnancy: current issues. *Br J Haematology* 2004:128.
48. Reference deleted in proofs.
49. Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost* 2004;92:747-751.
50. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:844S-886S.
51. Patel RK, Fasan O, Arya R. Thrombolysis in pregnancy. *Thromb Haemost* 2003;90:1216-1217.
52. Song JY, Valentino L. A pregnant patient with renal vein thrombosis successfully treated with low-dose thrombolytic therapy: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:2073-2075.
53. Johnson DM, Kramer DC, Cohen E, et al. Thrombolytic therapy for acute stroke in late pregnancy with intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator. *Stroke* 2005;36:e53-e55.
54. Acharya G, Singh K, Hansen JB, et al. Catheter-directed thrombolysis for the management of postpartum deep venous thrombosis. *Obstet Gynecol Surv* 2005;60:427-428.
55. Cowan NC, de Belder MA, Rothman MT. Coronary angioplasty in pregnancy. *Br Heart J* 1988;59:588-592.
56. Ludwig H. Results of streptokinase therapy in deep venous thrombosis during pregnancy. *Postgrad Med J* 1973;49:65.
57. Pfeifer GW. The use of thrombolytic therapy in obstetrics and gynaecology. *Australas Ann Med* 1970;19:28-31.

58. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *Ann Intern Med* 1996;125:751-762.
59. Hands ME, Johnson MD, Saltzman DH, et al. The cardiac, obstetric, and anesthetic management of pregnancy complicated by acute myocardial infarction. *J Clin Anesth* 1990;2:258-268.
60. Hankins GD, Wendel GD Jr, Leveno KJ, et al. Myocardial infarction during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol* 1985;65:139-146.
61. Delclos GL, Davila F. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism in pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:375-376.
62. Sebastian C, Scherlag M, Kugelmass A, et al. Primary stent implantation for acute myocardial infarction during pregnancy: use of abciximab, ticlopidine, and aspirin. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998;45:275-279.
63. Babic Z, Gabric ID, Pintaric H. Successful primary percutaneous coronary intervention in the first trimester of pregnancy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:522-525.
64. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:171-180.
65. Parry AJ, Westaby S. Cardiopulmonary bypass during pregnancy. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1865-1869.
66. Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *Br Med J* 1990;301:587-589.
67. Cotton DB, Jones MM, Longmire S, et al. Role of intravenous nitroglycerin in the treatment of severe pregnancy-induced hypertension complicated by pulmonary edema. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:91-93.
68. Lubbe WF. Use of diltiazem during pregnancy. *N Z Med J* 1987;100:121.
69. Rotmensch HH, Elkayam U, Frishman W. Antiarrhythmic drug therapy during pregnancy. *Ann Intern Med* 1983;98:487-497.
70. Low dose aspirin in pregnancy and early childhood development: follow up of the collaborative low dose aspirin study in pregnancy. CLASP collaborative group. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:861-868.
71. *Mevacor package insert*, Merck Sharp & Dome, 1993.
72. *Pravachol package insert*, Bristol-Myers Squibb Company, 1995.
73. *Zocor package insert*, Merck & Company, 1995.
74. Hibbard JU, Lindheimer M, Lang RM. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. *Obstet Gynecol* 1999;94:311-316.
75. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005;111:2050-2055.
76. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000;283:1183-1188.
77. Tidswell M. Peripartum cardiomyopathy. *Crit Care Clin* 2004;20:777-788, xi.
78. Cole P, Cook F, Plappert T, et al. Longitudinal changes in left ventricular architecture and function in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987;60:871-876.
79. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994;93:137-150.
80. Finley JP, Waxman MB, Wong PY, et al. Digoxin excretion in human milk. *J Pediatr* 1979;94:339-340.
81. Tamari I, Eldar M, Rabinowitz B, et al. Medical treatment of cardiovascular disorders during pregnancy. *Am Heart J* 1982;104:1357-1363.
82. Lampert MB, Lang RM. Peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995;130:860-870.
83. Lang RM, Lampert MB, Poppas A, et al. Perpartal cardiomyopathy. In Elkayam U, Gleicher N (eds): *Cardiac problems in pregnancy*, New York, 1998, Wiley-Liss, pp 87-100.
84. Elkayam U, Tummala PP, Rao K, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001;344:1567-1571.
85. Reimold SC, Rutherford JD. Peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001;344:1629-1630.
86. Elkayam U, Tummala PP, Rao K, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001;344:1567-1571.
87. Elkayam U. Pregnant again after peripartum cardiomyopathy: to be or not to be? *Eur Heart J* 2002;23:753-756.
88. Elkayam U. Clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in the United States diagnosis, prognosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:659-670.
89. Harrison JK, Greenfield RA, Wharton JM. Acute termination of supraventricular tachycardia by adenosine during pregnancy. *Am Heart J* 1992;123:1386-1388.
90. Mason BA, Ricci-Goodman J, Koos BJ. Adenosine in the treatment of maternal paroxysmal supraventricular tachycardia. *Obstet Gynecol* 1992;80:478-480.
91. Podolsky SM, Varon J. Adenosine use during pregnancy. *Ann Emerg Med* 1991;20:1027-1028.
92. Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, et al. Cardiac arrhythmias in pregnancy: clinical and therapeutic considerations. *Int J Cardiol* 2003;88:129-133.
93. Joglar JA, Page RL. Antiarrhythmic drugs in pregnancy. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:40-45.
94. Little BB, Gilstrap LC 3rd. Cardiovascular drugs during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1989;32:13-20.
95. Pittard WB, 3rd, Glazier H. Procainamide excretion in human milk. *J Pediatr* 1983;102:631-633.
96. Oudijk MA, Ruskamp JM, Ambachtsheer BE, et al. Drug treatment of fetal tachycardias. *Paediatr Drugs* 2002;4:49-63.
97. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-788.
98. McKenna WJ, Harris L, Rowland E, et al. Amiodarone therapy during pregnancy. *Am J Cardiol* 1983;51:1231-1233.
99. Lee RV, Rodgers BD, White LM, et al. Cardiopulmonary resuscitation of pregnant women. *Am J Med* 1986;81:311-318.
100. Pyeritz RE. Maternal and fetal complications of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Med* 1981;71:784-790.
101. Gleicher N, Midwall J, Hochberger D, et al. Eisenmenger's syndrome and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1979;34:721-741.
102. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1650-1657.
103. Stewart R, Tuazon D, Olson G, et al. Pregnancy and primary pulmonary hypertension: successful outcome with epoprostenol therapy. *Chest* 2001;119:973-975.
104. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1573-1619.
105. Kiely DG, Condliffe R, Webster V, et al. Improved survival in pregnancy and pulmonary hypertension using a multiprofessional approach. *Br J Obstet Gynecol* 2010;117:565-574.
106. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, et al. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology* 2005;102:1133-1137, discussion 1135A-1136A..
107. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009;30:256-265.
108. Decoene C, Bourzoufi K, Moreau D, et al. Use of inhaled nitric oxide for emergency Cesarean section in a woman with unexpected primary pulmonary hypertension. *Can J Anaesth* 2001;48:584-587.
109. Monnery L, Nanson J, Charlton G. Primary pulmonary hypertension in pregnancy; a role for novel vasodilators. *Br J Anaesth* 2001;87:295-298.
110. Nootens M, Rich S. Successful management of labor and delivery in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1993;71:1124-1125.
111. Weiss BM, Maggiorini M, Jenni R, et al. Pregnant patient with primary pulmonary hypertension: inhaled pulmonary vasodilators and epidural anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2000;92:1191-1194.
112. Easterling TR, Ralph DD, Schmucker BC. Pulmonary hypertension in pregnancy: treatment with pulmonary vasodilators. *Obstet Gynecol* 1999;93:494-498.
113. Mangano DT. Anaesthesia for the pregnant cardiac patient. In Shnider SM, Levinson G (eds): *Anaesthesia for obstetrics*, Baltimore, 1983, Williams & Wilkins, pp 502-508.
114. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, et al. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:273-277.
115. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736-1754.
116. McFaul PB, Dornan JC, Lamki H, et al. Pregnancy complicated by maternal heart disease: a review of 519 women. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:861-867.
117. Sugrue D, Blake S, Troy P, et al. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis after normal delivery—is it necessary? *Br Heart J* 1980;44:499-502.
118. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Heart Valve Dis* 1998;7:672-707.
119. Boggess KA, Watts DH, Hillier SL, et al. Bacteremia shortly after placental separation during cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1996;87:779-784.
120. Petanovic M, Zagar Z. The significance of asymptomatic bacteremia for the newborn. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:813-817.
121. Furman B, Shoham-Vardi I, Bashiri A, et al. Clinical significance and outcome of preterm prelabor rupture of membranes: population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:209-216.
122. Campuzano K, Roque H, Bolnick A, et al. Bacterial endocarditis complicating pregnancy: case report and systematic review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268:251-255.

CAPÍTULO 42 Tratamiento de los adultos con cardiopatía congénita

Michael J. Landzberg, Giuseppe Martucci y Mary Mullen

La cardiopatía congénita del adulto (CCA) sigue siendo una enfermedad única y problemática en una población que necesita seguimiento y cuidados cardiológicos durante el resto de su vida. En EE. UU., este grupo aumenta de tamaño con rapidez y se calcula que es mayor que el grupo de pacientes similares de edad pediátrica, con más de un millón de personas con CCA.[1,2] Entre ellos se incluyen adultos jóvenes y mayores cuyas anomalías aún no han sido reparadas, que se han sometido a procedimientos paliativos, como derivaciones entre arterias sistémicas y pulmonares o cavopulmonar, o que se han sometido a la reparación completa quirúrgica y transcatéter con o sin lesiones residuales (tabla 42-1).[3]

La complejidad de los pacientes con CCA es cada día mayor. El aumento significativo de la mediana de la edad de la población global de CCA se acompaña de la supervivencia mayor de pacientes con anomalías complicadas (como la tetralogía de Fallot, el ventrículo único o la transposición de grandes arterias) que tienen necesidades mayores de atención sanitaria, consumen más recursos y requieren una mayor comprensión por el personal sanitario general y especialista.[4,5] También aumenta la gravedad de las enfermedades generales y cardiovasculares asociadas, ya que las anomalías de larga duración en aurículas, ventrículos y lecho vascular pulmonar contribuyen a aumentar la incidencia de arritmias, insuficiencia ventricular, enfermedad vascular pulmonar y trombosis, que se acompañan de enfermedades médicas generales como diabetes, insuficiencia renal crónica y obesidad. Para alcanzar el éxito en la atención de los pacientes con CCA es necesario que se mantenga una interacción estrecha entre cardiólogos pediatras y de adultos, cardiólogos intervencionistas, cirujanos cardíacos y médicos de atención primaria, ayudados por médicos formados especialmente en CCA, y centros que siguen las directrices asistenciales establecidas, en todos los niveles asistenciales regionales y locales.[6,7]

Problemática del personal sanitario

Endocarditis

A pesar de las mejorías introducidas en el tratamiento antibiótico y las estrategias diagnósticas, muchos adultos con CC mantienen el riesgo de endocarditis infecciosa durante el resto de su vida. La posibilidad de infección aparece en el marco de las lesiones cardíacas estructurales que generan flujo sanguíneo turbulento o que presentan superficies tisulares anómalas o secuestradas que favorecen el crecimiento de microorganismos. La bacteriemia transitoria permite colonizar la red de fibrina/plaquetas en la superficie del endocardio o la prótesis. Las comunicaciones no reparadas de máximo riesgo son las lesiones de velocidad alta, como la comunicación interventricular (CIV) y las válvulas izquierdas estenóticas o insuficientes. La endocarditis infecciosa es muy poco frecuente en las lesiones de presión baja, como la estenosis valvular pulmonar (EVP) leve o en la comunicación interauricular tipo *secundum*. El riesgo de endocarditis puede disminuir significativamente, no modificarse o incluso aumentar después de la reparación quirúrgica completa, como consecuencia de la implantación de una válvula o de un conducto protésicos. En un estudio de seguimiento a 30 años se planteó el riesgo de endocarditis infecciosa después de la cirugía por defectos cardíacos congénitos[8] y se encontró la incidencia más alta después de la reparación de la estenosis de la válvula aórtica, encontrándose un episodio de endocarditis en el 20,6% de los casos después de 30 años. No se describieron casos después de la reparación del conducto arterioso permeable, de la comunicación interauricular tipo *secundum* o de la estenosis de la válvula pulmonar.

Es necesario mantener un índice de sospecha alto en relación con la presencia de la endocarditis infecciosa en adultos con CC, debido a la variación tan importante de su presentación clínica. Se pueden encontrar datos microbiológicos definitivos o las manifestaciones clásicas de fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos, hemorragias subungueales, lesiones de Janeway y nódulos de Osler. Otros casos pueden representar un reto diagnóstico. Los algoritmos que combinan criterios clínicos y ecocardiográficos facilitan la evaluación.[7,9] La ecocardiografía transtorácica (ETT) puede demostrar la presencia de vegetaciones, abscesos y dehiscencia de la válvula protésica o insuficiencia valvular. Por su parte, la ecocardiografía transesofágica (ETE) tiene una sensibilidad mayor para la presencia de vegetaciones y puede mejorar la precisión diagnóstica.[7] El tratamiento empírico con antibióticos comienza a menudo en el paciente grave en el momento agudo, mientras estamos a la espera de los datos microbiológicos.[10] El tratamiento de la infección activa o sospechada por patógenos habituales se comenta en el capítulo 43.

Los pacientes y el personal sanitario deben recibir formación sobre la forma de disminuir el riesgo de la endocarditis infecciosa, promoviendo la salud bucodental óptima en todos los pacientes y aplicando las directrices establecidas sobre profilaxis antibiótica antes de realizar procedimientos dentales, gastrointestinales o genitourinarios en pacientes seleccionados.[11] Es frecuente que se pregunte a los cardiólogos sobre la necesidad de cerrar una CIV o un conducto arterioso permeable pequeños para reducir las posibilidades de desarrollar endocarditis. En la era antibiótica moderna no se recomienda la corrección quirúrgica o transcatéter de una CIV o un conducto arterioso permeable pequeños y hemodinámicamente no significativos con la intención primaria de disminuir o eliminar el riesgo de endocarditis bacteriana subaguda (EBS).[12]

TABLA 42-1 Procedimientos quirúrgicos paliativos y reparaciones quirúrgicas

NOMBRE	PROCEDIMIENTO	INDICACIÓN	COMPLICACIONES A LARGO PLAZO
Paliativos			
Cortocircuito de Blalock-Taussig	Anastomosis de una arteria subclavia dividida hacia la arteria pulmonar derecha o izquierda	Tetralogía de Fallot, ventrículo único o estenosis pulmonar	Enfermedad vascular pulmonar, distorsión de la arteria pulmonar, sobrecarga de volumen ventricular, descenso de la función ventricular
Cortocircuito de Waterston	Anastomosis entre aorta ascendente y arteria pulmonar derecha	Tetralogía de Fallot, ventrículo único o estenosis pulmonar	Igual que para el cortocircuito de Blalock-Taussig
Cortocircuito de Potts	Anastomosis entre aorta ascendente y arteria pulmonar derecha	Tetralogía de Fallot, ventrículo único o estenosis pulmonar	Igual que para el cortocircuito de Blalock-Taussig
Anastomosis clásica de Glenn	Anastomosis entre vena cava superior y arteria pulmonar derecha	Fisiología de ventrículo único	Malformaciones arteriovenosas pulmonares, cianosis
Glenn bidireccional	Anastomosis entre vena cava superior-arteria pulmonar derecha, arterias pulmonares en continuidad	Fisiología de ventrículo único	Cianosis
Reparaciones			
Procedimiento de Mustard	Rodete auricular	D-transposición de grandes arterias	Arritmias, descenso de la función sistémica del VD, fuga u obstrucción del rodete, conducción con volumen auricular anómalo
Operación de Senning	Rodete auricular	D-transposición de grandes arterias	Igual que para el procedimiento de Mustard
Operación de Rastelli	Reparación intraventricular y conducto VD-arteria pulmonar	D-transposición de grandes arterias, comunicación interventricular, obstrucción en el tracto de salida del VI	Obstrucción del conducto, disfunción del miocardio, arritmia
Procedimiento de Fontan	Conexión auriculopulmonar o cavopulmonar total para separar las circulaciones sistémica y pulmonar	Atresia tricúspide, fisiología de ventrículo único	Arritmia, trombos, enteropatía con pérdida de proteínas, distorsión auricular, conducción con volumen anómalo, fuga en el rodete
Operación de Ross	Sustitución valvular aórtica con válvula pulmonar nativa, homoinjerto pulmonar	Estenosis aórtica, insuficiencia aórtica	Insuficiencia pulmonar, obstrucción del homoinjerto, insuficiencia aórtica
Operación de Konno	Aortoventriculoplastia	Estenosis subaórtica tipo túnel	Estenosis subaórtica recurrente
Operación de cambio arterial	Corrección anatómica con transferencia coronaria	D-transposición de grandes arterias	EP supravalvular, estenosis aórtica supravalvular, dilatación de la raíz neoaórtica
Operación de Damus-Kaye-Stansel	Reparación arterial sin transferencia coronaria	VD de doble salida (subestenosis aórtica tipo Taussig-Bing, D-transposición de grandes arterias, patrón coronario no apropiado para la transferencia)	Insuficiencia aórtica nativa, trombosis en una bolsa ciega de arterias coronarias
Procedimiento de Takeuchi	Rodete intrapulmonar de arteria coronaria anómala desde la arteria pulmonar	Arteria coronaria izquierda anómala desde la arteria pulmonar	Obstrucción o fuga del rodete, EP supravalvular

EP, estenosis pulmonar; *VD*, ventrículo derecho; *VI*, ventrículo izquierdo.

Cortocircuito izquierda-derecha: principios generales

Los casos en que es posible crear una recirculación intravascular izquierda-derecha de la sangre arterial sistémica hacia la circulación venosa sistémica representan un problema para el personal sanitario, debido al riesgo de sobrecarga de volumen y al desarrollo de síntomas de congestión. Esos cortocircuitos dependen tanto de la presencia de un pasaje físico entre las circulaciones arterial y venosa como de una resistencia diferencial al flujo en esos circuitos. La capacitancia y la resistencia al llenado de la siguiente cámara o de los vasos proximales al cortocircuito existente son los determinantes más importantes de la dirección y la extensión del flujo. El aumento de un cortocircuito izquierda-derecha depende de la menor distensibilidad o de la presión aumentada en el lecho vascular o ventricular y del aumento de la resistencia vascular sistémica, como puede suceder en caso de envejecimiento, esfuerzo, insuficiencia cardíaca y determinados estados hipermetabólicos. Por su parte, el cortocircuito puede disminuir como consecuencia del descenso de la resistencia sistémica arterial que se produce durante el embarazo, la sepsis y algunas enfermedades endocrinológicas. Los resultados de la pérdida aguda de volumen pueden ser variados, en función de los efectos del descenso de la presión arterial frente al aumento de la resistencia vascular sistémica. Es mejor evaluar el cortocircuito crónico cuando se hayan corregido estas situaciones. Con independencia de la naturaleza y extensión del cortocircuito intravascular, e incluso con un cortocircuito predominante izquierda-derecha, normalmente es posible un paso derecha-izquierda de una cantidad de sangre incluso diminuta en algún momento del ciclo cardíaco, por lo tanto, es necesario tomar precauciones como reducir las macropartículas del catéter intravenoso (i.v.) cumpliendo estrictamente las mejores prácticas asistenciales o mediante un filtrado riguroso.

Cianosis

Por cianosis se entiende el cambio de coloración azul oscura de la piel y las mucosas, causada por una cantidad menor de hemoglobina o una hemoglobina anómala en los vasos sanguíneos cutáneos. La etiología subyacente, el grado de pigmentación de la piel, la queratinización y la densidad capilar son los factores que influyen en su intensidad. Además, puede fluctuar como consecuencia de alteraciones de los parámetros hematológicos y por variaciones de la función cardiovascular, pulmonar y renal. Las secuelas a largo plazo de la cianosis afectan a prácticamente todos los órganos y sistemas, y pueden ser graves.

En general, se ve una cianosis clínicamente evidente con una saturación arterial de aproximadamente el 85%, si bien puede no reconocerse hasta que la saturación de oxígeno sea mucho menor en pacientes con pigmentación oscura de la piel. El médico que atiende a los adultos con CC se encuentra ante una cianosis debida, con mayor frecuencia, a un cortocircuito intravascular derecha-izquierda, de sangre venosa sistémica hacia la circulación sistémica arterial. Esta situación depende de la obstrucción física al flujo sanguíneo pulmonar o de la elevación de la resistencia vascular pulmonar. El aumento de la resistencia vascular

pulmonar puede ser transitorio y se reactiva ante estímulos secundarios como oxígeno, acetilcolina, prostaglandina E_1 (PGE_1), prostaciclina (PGI_2), antagonismo de la endotelina, inhibición de la fosfodiesterasa (PDE) u óxido nítrico, o puede «arreglarse» aparentemente si aumenta la capa muscular arteriolar, hay hiperplasia de la íntima o disminuye el número de arterias intraacinares.[13] Las lesiones congénitas mayores que pueden cursar con cianosis en la edad adulta son lesiones no operadas, como la tetralogía de Fallot y sus variantes y la anomalía de Ebstein, así como pacientes con fisiología de ventrículo único, reparada o después de un procedimiento paliativo. Además, los pacientes con cortocircuito izquierda-derecha no reparado solicitan atención médica con cianosis como consecuencia de la inversión del cortocircuito en presencia de una resistencia elevada o un síndrome de Eisenmenger.[14]

Complicaciones orgánicas cianóticas mayores

MODIFICACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

La presencia de acropaquia (dedos en palillo de tambor) es un signo acompañante significativo de una cianosis central. Se trata del aplanamiento del lecho ungueal, que pierde su curvatura normal de 160° entre la base de la uña y la piel adyacente.[15] Es uno de los componentes de la osteoartropatía hipertrófica, un síndrome clínico que también comprende periostosis y tumefacción articular. La intensidad de la acropaquia varía en función de la gravedad de la cianosis. En caso de una cianosis diferencial, aparece solo en la región cianótica. Los signos histológicos asociados a acropaquia son dilatación y engrosamiento de las paredes vasculares, aumento del tejido conjuntivo asociado al vaso sanguíneo y desarrollo de conexiones arteriovenosas múltiples y diminutas.[15] Además, se observa aumento de grosor del periostio junto a una mayor resorción ósea.

MODIFICACIONES HEMATOLÓGICAS

El contenido de oxígeno arterial de los sujetos cianóticos se mantiene gracias a la producción de modificaciones compensadoras del gasto cardíaco y las concentraciones de hemoglobina y 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). El aumento de la producción de eritropoyetina se pone en marcha por la hipoxia tisular, con el aumento consecuente de la masa eritrocítica y la volemia. A su vez, se mejora la capacidad de transporte de oxígeno al aumentar la hemoglobina, pero la elevación extrema del hematocrito puede provocar síntomas de hiperviscosidad[16] que se manifiestan como cefalea, alteraciones visuales, parestesias leves, cansancio o síntomas musculoesqueléticos. La carencia de hierro, como consecuencia de la menor capacidad de deformación de los eritrocitos microcíticos, también contribuye a aumentar la viscosidad de la sangre.[17] Además, el descenso de las reservas de hierro afecta al aporte de oxígeno tisular, como se demuestra por el desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación de la oxihemoglobina.

Los pacientes con cianosis pueden dividirse en dos categorías, con eritrocitosis compensada y descompensada.[18] Los pacientes con *eritrocitosis compensada* tienen reservas de hierro repletas, un estado de volumen y un hematocrito estables, sus órganos se encuentran en equilibrio y no tienen síntomas de hiperviscosidad. Por el contrario, en caso de *eritrocitosis descompensada* encontramos carencia de hierro y hematocritos en constante ascenso, a menudo como consecuencia de factores episódicos identificables y corregibles: deshidratación, aumento agudo del cortocircuito derecha-izquierda o de la resistencia pulmonar, insuficiencia cardíaca, infección o episodios que afecten al sistema nervioso central. Estos pacientes tienen síntomas que antes se atribuían únicamente a la hiperviscosidad y se trataban mediante flebotomía que empeoraba aún más la carencia de hierro. La corrección de los factores subyacentes y la repleción de las reservas de hierro siguen componiendo el tratamiento principal. La flebotomía con mantenimiento del volumen se aconseja solo cuando los pacientes sintomáticos tienen un hematocrito normalmente mayor del 65 al 70% cuando están adecuadamente hidratados y después de corregir los posibles factores precipitantes y, en ocasiones, antes de la cirugía o del cateterismo. No se aconseja la flebotomía en caso de elevación aislada del hematocrito en pacientes compensados asintomáticos. La repleción de hierro en pacientes con cianosis aumenta la hemoglobina sérica aún más, si bien se ha demostrado que este efecto mejora la capacidad funcional y la calidad de vida.[19,20] El nivel óptimo de hemoglobina en estos pacientes no es más que una hipótesis y no existen directrices para restaurar un hematocrito razonable menor del 65% con flebotomías en esta indicación.

La mayor tendencia a hemorragias perioperatorias se conoce desde hace tiempo en pacientes con CC cianóticas, y se han descrito muchas anomalías de la hemostasia en esta población. Entre ellas se incluyen el tiempo de protrombina prolongado, trombocitopenia, alteraciones de la agregación plaquetaria y acortamiento de la supervivencia de los trombocitos. En algunos casos, el problema puede complicarse por la carencia de factores de coagulación dependientes de la vitamina K debido a anomalías de la función hepática en el marco de una congestión pasiva secundaria a la insuficiencia cardíaca crónica. La utilización de anticoagulantes y antiagregantes en pacientes con cianosis ha sido motivo de controversia, si bien no disponemos de datos que apoyen el aumento del riesgo de hemorragia asociado a la anticoagulación a largo plazo, que se prescribe normalmente en presencia de otras indicaciones habituales, como fibrilación auricular o válvula cardíaca mecánica protésica.

MODIFICACIONES RENALES

Las anomalías de la función renal se reconocen con frecuencia en pacientes con cardiopatía cianótica. Los análisis de orina indican glomerulopatía hasta en un tercio de la población de adultos con CC cianótica.[21] Las enfermedades renales asociadas pueden consistir en anomalías de la arquitectura glomerular, incluidos la glomeruloesclerosis focal, la congestión, la hipercelularidad mesangial y los trastornos de la función renal. Los pacientes con cianosis presentan descenso de la filtración glomerular (FG), proteinuria y alteración del manejo del agua. La disfunción renal se puede complicar por la utilización a largo plazo de un diurético o por el descenso asociado de la función ventricular. Se recomienda reducir los riesgos concomitantes de disfunción renal aguda, por ejemplo, garantizando la hidratación adecuada y administrando medicamentos según la FG calculada.

Sabemos hace tiempo que las cardiopatías cianóticas se asocian a gota. Los pacientes con cianosis tienen concentraciones séricas elevadas de ácido úrico como consecuencia del descenso de la excreción fraccionada de uratos, más que del aumento de su producción. Los pilares del tratamiento sintomático de la artritis gotosa aguda en los pacientes con cianosis son colchicina (0,5 a 0,6 mg por vía oral cada 1 o 2 h) y corticoesteroides (40 a 60 mg/día por vía oral). Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos no son los preferidos como primera línea, debido a los posibles efectos nocivos en la función renal. Puede ser necesario administrar tratamiento de mantenimiento con alopurinol (100 mg por vía oral cada día o en días alternos) en los episodios recurrentes, si bien de acuerdo con las recomendaciones es necesario reducir la dosis en caso de descenso agudo de la función renal y no suspender su administración.

Ejercicio cardiopulmonar

Se ha descrito que la función ventricular disminuye en pacientes con cianosis persistente después de la reparación en algunos grupos, aunque la causa sigue siendo desconocida.[22] Los factores contribuyentes son la edad en el momento de la reparación, el grado de cianosis y la presencia de presión o sobrecarga de volumen. Los posibles mecanismos que explican la disfunción ventricular secundaria a la cianosis pueden guardar relación con la hipoxia miocárdica, con una demanda de oxígeno que es mayor que el aporte, así como la alteración de la perfusión coronaria como consecuencia de la eritrocitosis, provocando necrosis miocárdica y fibrosis.

Los pacientes con cianosis presentan aumento de la disnea de esfuerzo y descenso de la tolerancia al ejercicio. Los pacientes con fisiología de ventrículo único tienen limitaciones significativas al ejercicio, como se determina por el descenso del tiempo de ejercicio, el trabajo total realizado, la frecuencia cardíaca máxima, la captación máxima de oxígeno y la saturación arterial de oxígeno.[23] En personas sanas, la demanda de oxígeno y la producción de CO_2 coinciden estrechamente con las variaciones circulatorias y respiratorias que se producen durante el ejercicio. El cortocircuito derecha-izquierda produce variaciones tanto de la captación de oxígeno como de la ventilación. Durante el ejercicio, los pacientes con cianosis tienen una menor captación de oxígeno y se retrasa el establecimiento del estado de equilibrio y muestran una ventilación mayor durante el ejercicio que los pacientes de control,[24] es de suponer que como consecuencia del aumento de la pCO_2 y de la concentración de iones hidrógeno en la sangre arterial sistémica procedente del cortocircuito derecha-izquierda.

Efectos neurológicos

Hay varios efectos neurológicos asociados a la presencia de cianosis crónica que se producen como consecuencia del cortocircuito derecha-izquierda.

La capacidad del flujo sanguíneo de evitar la circulación pulmonar hace que sea posible la embolización hacia la circulación cerebral de sustancias que debían haberse filtrado en los pulmones. Por tanto, estos pacientes tienen riesgo de desarrollar abscesos cerebrales por la embolización séptica y el accidente cerebrovascular isquémicos precipitados por la migración de trombos, aire o partículas extrañas.[25] Se debe mantener un umbral bajo para solicitar el estudio radiológico del cerebro en un paciente con fiebre, cefalea o signos neurológicos fijos y localizadores. Es importante mencionar que el diagnóstico diferencial en un paciente con cianosis y síntomas neurológicos transitorios incluye el ataque isquémico transitorio (AIT), infecciones e hiperviscosidad.

La CC cianótica de larga duración se ha asociado a deterioro intelectual,[26] mal rendimiento escolar y dificultades con la adaptación social que incluyen la dependencia persistente del estilo de vida. No obstante, hay algunas variables de confusión relacionadas con el efecto de la cianosis en la funcionalidad social e intelectual, como la posible contribución de la cirugía cardíaca y la parada circulatoria, los efectos psicológicos de la enfermedad crónica y la influencia de las actitudes parentales y sociales ante la gravedad de la enfermedad. A lo largo de la vida del paciente es necesario comprender y limitar esos efectos para reforzar su independencia y autoconfianza.

Recomendaciones para el tratamiento del paciente con cianosis

Es importante reconocer y corregir las situaciones secundarias que pueden provocar aumento de la cianosis, sea cual sea la anatomía patológica congénita subyacente. La infección, la deshidratación y la eritrocitosis pueden incrementar la cianosis. Otros factores precipitantes son el empeoramiento de la función ventricular, cambios isquémicos del miocardio, aumento de la insuficiencia valvular auriculoventricular (AV), aumento de la resistencia vascular pulmonar y alteración de la función renal o hepática. También es importante no recurrir sistemáticamente a la flebotomía si aumenta la cianosis sin investigar otras causas corregibles. La anemia o la carencia de hierro pueden causar un cansancio profundo y empeoran los síntomas. Además de mejorar la enfermedad intercurrente, el tratamiento debe basarse en el conocimiento de la anatomía patológica subyacente que provoca la cianosis.

En general, deben tomarse medidas que aumenten la cantidad de oxígeno en sangre. Para ello, se puede mejorar la capacidad de transporte de oxígeno aumentando el hematocrito, administrando oxígeno si su saturación es baja, mejorando la ventilación si la pCO_2 es alta y eligiendo con sensatez los métodos que mejoren el estado de volumen. La perfusión tisular y la extracción de oxígeno permiten determinar el contenido de oxígeno en la sangre sistémica venosa mixta. Las anomalías como el descenso de la perfusión tisular con deshidratación intensa y el aumento de la extracción de oxígeno con la insuficiencia ventricular sistémica pueden reducir el contenido de oxígeno con sangre sistémica venosa mixta. En caso de un cortocircuito intracardíaco, esas modificaciones pueden explicar el incremento agudo o crónico de la cianosis. Por tanto, los pacientes pueden necesitar expansión de volumen o diuresis, dependiendo de la situación clínica.

El aumento del flujo sanguíneo pulmonar obliga a usar métodos que disminuyan la resistencia vascular pulmonar si está elevada. Las medidas adecuadas consisten en administrar oxígeno, eliminar la acidosis y utilizar moduladores vasculares pulmonares específicos como el óxido nítrico, los antagonistas de la endotelina, antagonistas de la PDE o prostanoides inhalados o parenterales.[27] La utilización de oxigenoterapia domiciliaria parece mejorar el flujo sanguíneo pulmonar en pacientes con enfermedad vascular pulmonar irreversible, aunque no tenemos muchos datos obtenidos en estudios a más largo plazo.[28] Solo se han realizado estudios abiertos con tratamientos como la administración i.v. continua de prostaciclina[29-31] y la administración inhalada continua de óxido nítrico.[32] La utilización de antagonistas orales de la endotelina junto a un antagonista combinado del receptor de endotelina ha mejorado la capacidad funcional y la hemodinámica en estudios controlados aleatorizados de pacientes sintomáticos con síndrome de Eisenmenger.[18,33] En las directrices nacionales se recomienda utilizar estos fármacos en pacientes con síndrome de Eisenmenger, y se aconseja realizar en estudios sobre el tratamiento adicional o combinado de la hipertensión pulmonar avanzada en estos pacientes.[34]

La cianosis puede mejorar si mejora la función ventricular, como sucede al optimizar el gasto cardíaco y mejorar la saturación de O_2 venosa mixta. Además, la utilización de inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (ECA) incluso en pacientes con cortocircuito intracardíaco[35] ayuda a aumentar la función ventricular, en especial en pacientes con insuficiencia valvular AV en los que la reducción de la poscarga mejora el gasto. En pacientes muy graves es eficaz emplear fármacos i.v. como isoproterenol, milrinona, dobutamina y nitroprusiato sódico, si bien no se han estudiado formalmente.

Hay algunas dudas sobre la capacidad de los pacientes con cianosis de tolerar la reducción de la presión parcial de oxígeno que se produce durante los vuelos comerciales. No obstante, en una serie de cohortes recientes se apunta una experiencia opuesta sin resultados adversos a más largo plazo asociados al viaje en avión.[36,37] Asimismo, igual que les sucede a los residentes nativos que viven a grandes altitudes, los pacientes que tienen una cardiopatía cianótica congénita presentan una respuesta ventiladora reducida a la hipoxia aguda, que vuelve a la normalidad después de la cirugía para corregir la cianosis. Recomendamos reducir la cianosis antes de volar, si el viaje es deseable o necesario. Deben reducirse también las demandas metabólicas y el estrés, coordinando la ayuda para el equipaje y el traslado llegando antes al aeropuerto. Se resaltará la importancia del descanso adecuado antes y durante el vuelo y de una nutrición e hidratación adecuadas. Se comentará la utilización de oxígeno suplementario, disponible en la mayoría de los vuelos comerciales, y se recomienda en pacientes sintomáticos.

Embarazo

Los problemas relacionados con la reproducción son un motivo importante de preocupación para la población, cada vez de mayor tamaño, de mujeres jóvenes con CC corregida o paliada. El éxito en la asesoría y la planificación sobre la posibilidad de tener descendencia de las mujeres con CC es actualmente la regla, con pocas excepciones. Al aconsejar a estas pacientes, el cardiólogo debe estar familiarizado con la fisiología de las lesiones cardíacas existentes en el estado grávido y con las directrices contemporáneas sobre detección sistemática genética de los defectos cardíacos. La mejor atención se dispensa en un centro integral por un equipo multidisciplinario formado por cardiólogos, obstetras especialistas en riesgo alto, anestesiólogos, ecocardiografistas fetales y genetistas.

Las variaciones hemodinámicas que se producen durante el embarazo pueden tener consecuencias significativas para el paciente con CC. El aumento de la volemia, el volumen sistólico y la frecuencia cardíaca aumentan a su vez el gasto cardíaco en el período previo al parto. El descenso de la resistencia vascular sistémica como consecuencia de las influencias hormonales puede aumentar el cortocircuito derecha-izquierda. La anemia fisiológica del embarazo puede reagudizar las dificultades preexistentes para el aporte de oxígeno a los tejidos. El parto y el alumbramiento se acompañan de cambios hemodinámicos como consecuencia del dolor, las contracciones uterinas, los efectos de la anestesia y la hemorragia.

El desenlace de la gestación de mujeres con cardiopatías congénitas específicas y su descendencia se describe con detalle en varias publicaciones,[38-40] si bien la mayoría de los datos existentes sobre los riesgos y el éxito del embarazo en la CC son esporádicos y pueden haber cambiado con los enfoques terapéuticos más modernos. Las iniciativas en curso se dirigen al desarrollo de herramientas para la estratificación del riesgo de complicaciones relacionadas con el embarazo en mujeres con defectos cardíacos. En el estudio de cohortes retrospectivo Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) se estudiaron 276 gestaciones en 221 mujeres con enfermedad cardíaca que recibieron atención obstétrica en tres centros importantes entre 1986 y 1994. El análisis multifactorial identificó cinco factores predictivos independientes de episodios cardíacos maternos,[41] que fueron: 1) episodios cardíacos previos; 2) arritmia previa; 3) clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) mayor de II o cianosis durante la visita basal antenatal; 4) obstrucción del corazón izquierdo, y 5) disfunción miocárdica. Una clase de la NYHA mayor de II o cianosis en la madre durante la visita inicial predijeron de forma independiente las complicaciones neonatales, como la prematuridad, el síndrome de dificultad respiratoria y el peso bajo al nacer. Además, en cada uno de esos dos grupos se encontró una proporción mayor

de gestaciones que terminaron en aborto. En un análisis de bases de datos independientes de gran tamaño de embarazos específicos en cardiopatías congénitas que utilizaban escalas de evaluación del riesgo parecidas se detectó un riesgo periparto aditivo en caso de disfunción ventricular subpulmonar en la madre y en mujeres con insuficiencia valvular AV significativa o prótesis.[42,43] Cabe resaltar que las bases de datos mencionadas incluían pacientes con hipertensión pulmonar grave. No obstante, la mayoría de los centros que atienden pacientes con hipertensión pulmonar fija grave (primaria o secundaria, con o sin cortocircuito intracardíaco) dirían que tales pacientes siguen presentando un riesgo materno de morbilidad y mortalidad prohibitivo, incluso a pesar del tratamiento moderno avanzado para la hipertensión pulmonar.[44,45] Los parámetros funcionales, como la resistencia al ejercicio y la variabilidad de la frecuencia cardíaca, añaden una mayor capacidad predictiva del desenlace materno en esas poblaciones.[46]

Recomendaciones

Si es posible, las mujeres en edad fértil que tienen una CC deben someterse a una evaluación exhaustiva antes de la concepción, que incluye la medición de la función ventricular, evaluación de la obstrucción del corazón izquierdo, exploración del cortocircuito derecha-izquierda, revisión de las arritmias y estudio de la capacidad funcional. El análisis de los medicamentos actuales debe identificar aquellos que están contraindicados durante el embarazo, con particular atención a la warfarina y a los inhibidores de la ECA. Se proporcionará a las pacientes con CC consejo genético que incluya estudio del cariotipo o hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) de la microdeleción del cromosoma 22, no solo en los casos con defectos hereditarios identificados y se informará de que la ecocardiografía fetal realizada a las 16 a 20 semanas de gestación permite la identificación temprana de las posibles malformaciones cardíacas fetales.

Durante el embarazo se debe vigilar a las pacientes a intervalos regulares, en colaboración con obstetras, especialistas en medicina maternofetal y anestesiólogos con experiencia en la atención de adultos con CC. En nuestra consulta evaluamos a las pacientes al menos una vez en cada trimestre del embarazo. Deben estudiarse las causas del aumento de la cianosis y la insuficiencia cardíaca se tratará con prontitud. Si durante el parto y el alumbramiento es necesario utilizar alguna estrategia, se empleará anestesia epidural desde los primeros momentos para controlar el dolor y evitar alteraciones mayores de la resistencia vascular sistémica, se administrará oxígeno suplementario y se utilizarán técnicas diseñadas para reducir los desplazamientos de volumen. La necesidad de la monitorización cardíaca o de catéteres en la arteria pulmonar, así como de acortar la segunda fase del parto, debe evaluarse en cada caso. Se aumentará la vigilancia en las primeras 48 h posparto y, a veces, durante varias semanas, prestando especial atención al tratamiento con líquidos, la situación hemodinámica, la resistencia vascular pulmonar y la posibilidad de tromboembolia. El empleo de anticoagulantes para prevenir las complicaciones trombóticas en el tercer trimestre y el posparto en pacientes con cortocircuito derecha-izquierda es controvertido. En las directrices de la American Heart Association (AHA) no se recomienda usar profilaxis para la endocarditis en partos vaginales o cesáreas no complicadas, si bien muchos centros no cumplen esta norma en la práctica.[7]

Cirugía no cardíaca

A menudo se pide ayuda al cardiólogo para colaborar en el tratamiento de adultos con CC que se someten a una cirugía no cardíaca y las recomendaciones deben individualizarse en función de cada paciente y cada cirugía. En un estudio de cohortes retrospectivo se estudió la morbilidad y la mortalidad en el perioperatorio de 276 adultos y niños con CC sometidos a procedimientos quirúrgicos no cardíacos.[47] Los factores de riesgo principales asociados a las complicaciones fueron la presencia de cianosis, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y mala salud general. Los procedimientos quirúrgicos no cardíacos en pacientes con síndrome de Eisenmenger se asocian a un mayor riesgo de complicaciones.[48]

Recomendaciones

El cardiólogo debe colaborar activamente en las decisiones terapéuticas del perioperatorio. A la hora de elegir los regímenes de inducción de la anestesia hay que tener en cuenta sus efectos manteniendo la saturación de oxígeno, la estabilidad hemodinámica de la función ventricular y las condiciones de carga.[30,49] Entre los conceptos básicos para el tratamiento quirúrgico de los pacientes con derivaciones se incluye evitar el aumento o descenso agudo de la resistencia vascular sistémica, un efecto que puede tener consecuencias importantes en el flujo del cortocircuito y la perfusión sistémica. Debe mantenerse la vigilancia para evitar la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia paradójica, y todos los dispositivos i.v. se controlarán meticulosamente aplicando los mejores procedimientos asistenciales, para evitar la embolización de gases o macropartículas. Para la sedación en el preoperatorio y el control del dolor en el postoperatorio deben usarse fármacos que no reduzcan la resistencia venosa sistémica y se vigilará estrechamente la aparición de cambios posturales de la presión arterial (con lo que aumentaría la cianosis), dado que la hipovolemia aumentará el cortocircuito y disminuirá la saturación arterial de oxígeno. Se prestará una gran atención para controlar la pérdida de sangre y vigilar el hematocrito en el postoperatorio.[50] Los antibióticos se administrarán siguiendo las directrices de la AHA respecto a profilaxis de la EBS,[7] y se valorará la observación durante la noche en una unidad de cuidados intensivos cuando se realicen la mayoría de los procedimientos, excepto los más leves. Los procedimientos que pueden causar variaciones importantes en el flujo sanguíneo pulmonar relativo deben llevarse a cabo en centros con experiencia en el empleo de vasodilatadores pulmonares i.v. e inhalados en el momento agudo y con acceso directo al soporte con oxigenadores extracorporales de membrana, dispositivos de asistencia ventricular y trasplante de órganos.

Tratamiento de la arritmia

Los adultos con CC tienen un aumento del riesgo de arritmias tanto auriculares como ventriculares, como consecuencia de la sobrecarga de volumen, el aumento de la poscarga, varias cicatrices quirúrgicas y ventrículos miopáticos que presentan desde hace tiempo.[51] Los aspectos relacionados con las arritmias asociadas a la comunicación interauricular (CIA) y a la tetralogía de Fallot reparada se abordan más adelante en este capítulo. Se han identificado varias estrategias de evaluación del riesgo para identificar a los pacientes con CC con riesgo de taquiarritmias agudas y muerte súbita. Se ha utilizado la estimulación ventricular programada en un grupo seleccionado de pacientes con CC para identificar un subgrupo de pacientes con descenso o aumento del riesgo de episodios graves de arritmia.[52] No obstante, la recomendación general sigue siendo situar la aparición de la arritmia en el contexto de una anatomía basal conocida, la anatomía y la fisiología residuales, las cirugías pasadas, la función ventricular y la capacidad de ejercicio.

Las estrategias de tratamiento consisten en fármacos antiarrítmicos, ablación transcatéter mediante radiofrecuencia, maniobras quirúrgicas y marcapasos o monitorización mediante telemetría implantable para vigilar el desarrollo de proarritmias y efectos inótropos negativos o bradicardia sintomática que requiera la implantación de un marcapasos. La ablación mediante radiofrecuencia con catéter se ha usado con éxito para el control de las arritmias en caso de CC y puede proporcionar años de libertad sin medicamentos antiarrítmicos en casos seleccionados.[53] De igual modo, los procedimientos tipo Maze derechos o izquierdos han reducido la incidencia de taquiarritmias auriculares cuando se realizan en el momento de la reparación quirúrgica cardíaca.[54] Las indicaciones de la estimulación profiláctica auricular o ventricular con marcapasos, en una o varias localizaciones, para disminuir la arritmia y mejorar la función auricular o ventricular requieren un estudio más detallado, si bien tales técnicas se utilizan cada día más.

Ejercicio y participación en actividades deportivas

Los adultos supervivientes con CC hacen a menudo preguntas sobre las limitaciones y beneficios del ejercicio. En una encuesta de adultos remitidos a un centro de asistencia terciario por su CC se demostró una confusión considerable en los pacientes con respecto al nivel adecuado de ejercicio para las lesiones cardíacas que presentan.[55] Se han estudiado la tolerancia al ejercicio, los parámetros del intercambio gaseoso y las respuestas cardiorrespiratorias al ejercicio en varias cohortes, con resultados parecidos: los parámetros funcionales basales parecen estar muy disminuidos en comparación con los controles de edad y sexo equivalentes, mientras que empeoran con el tiempo y se correlacionan

con el descenso de la calidad de vida y la supervivencia.[56-59] Hasta la fecha, los adultos con CC siguen representando el paradigma de la gran cantidad de enfermedades asociadas que se combinan para desembocar en la incapacidad funcional.[24]

En los estudios de entrenamiento físico en pacientes con disfunción ventricular izquierda (VI) grave se demostró que el acondicionamiento mediante ejercicio supervisado puede aumentar el consumo máximo de oxígeno, mejorar el gasto cardíaco, disminuir la frecuencia cardíaca en reposo, aumentar el flujo sanguíneo hacia el músculo esquelético, retrasar la acumulación de lactato durante el ejercicio y mejorar la sensación de bienestar, si bien en un estudio aleatorizado y controlado multicéntrico más reciente se ha dudado de tales consecuencias.[60,61] La extrapolación de estos datos indica que los pacientes adultos con CC se pueden beneficiar del acondicionamiento aerobio habitual, que puede mejorar la función de los músculos periféricos y disminuir la inflamación vascular y, por tanto, reducir el trabajo del miocardio e incrementar su capacidad funcional. El entrenamiento con ejercicio en el postoperatorio beneficia a los niños después de la cirugía por CC al mejorar su nivel de forma física.[62,63] No obstante, aún no se han explorado suficientemente la seguridad y la utilidad de los programas de rehabilitación con ejercicio para adultos con CC.

Las recomendaciones para el entrenamiento físico y la participación en actividades deportivas para adultos con CC se encuentran en constante evolución, y son pocos los datos que orientan en la toma de decisiones. Las directrices restrictivas conservadoras pueden extrapolarse a partir de las directrices del American College of Cardiology (ACC)/AHA y las declaraciones de consenso.[7,64] El ejercicio extenuante está restringido en los adultos con enfermedades en las que la experiencia ha indicado un posible desenlace catastrófico con el ejercicio, como sucede en caso de obstrucción grave sistémica al flujo de salida ventricular, hipertensión pulmonar grave (con presión arterial pulmonar cercana a la sistémica), dilatación de la raíz aórtica de 4 o 4,5 cm o mayor, obstrucción coronaria en una sola arteria coronaria o fija, arritmia ventricular mantenida o inducida por el ejercicio, insuficiencia ventricular sistémica o pulmonar o saturación de oxígeno del 70% o menor. Prácticamente, y dada la importante variación individual, en todos los demás casos recomendamos los mismos objetivos de ejercicio establecidos para la población general, con evaluación previa al ejercicio hasta que se reproduzca el nivel deseado de ejercicio agotador durante la monitorización fisiológica. La monitorización debe comprender la medición de la saturación de oxígeno transcutánea, VO_2 máx., umbral anaerobio, VE/VCO_2, duración de ejercicio, observación de los signos de arritmia o isquemia en el electrocardiograma (ECG) y evaluación ecocardiográfica del gradiente transvalvular, de la función ventricular y de la presión en la arteria pulmonar. Asimismo, es necesario comentar abiertamente con los pacientes y sus familiares los riesgos y objetivos de participar en actividades deportivas.

Trasplante

Los aspectos exclusivos de la medicina del trasplante en los adultos con CC se basan en una combinación de lugares de acceso de canulación disponibles anatómicamente, fuentes de flujo entrante y saliente sistémicas y vasculares pulmonares, restos de esternotomías y toracotomías de cirugías pasadas, problemas de inmunodepresión en personas muy sensibilizadas, múltiples enfermedades asociadas de órganos y sistemas y estrés postraumático asociado a una enfermedad médica que persistirá toda la vida. Las indicaciones que hacen valorar el trasplante se basan en el balance entre calidad de vida y supervivencia en adultos jóvenes y mayores.[65-67]

Directrices para el tratamiento de pacientes con lesiones cardíacas congénitas específicas

Comunicación interauricular

La CIA es un defecto congénito que permite la comunicación entre ambas aurículas (fig. 42-1). Normalmente se clasifica en función del defecto como: 1) tipo *secundum* (CIA-2); 2) tipo *ostium primum* (CIA-1); 3) seno venoso, y 4) seno coronario. La CIA-2 supone aproximadamente el 10% de todas las malformaciones cardíacas congénitas aisladas y más del 75% de todas las CIA.[68,69] Embriológicamente, el defecto parece proceder del desarrollo anómalo del tabique primario, con el fracaso consecuente para cubrir la fosa oval. La CIA-1 representa una forma de

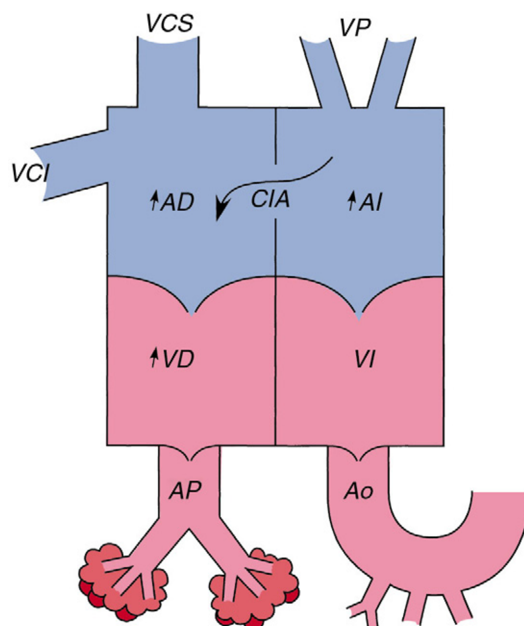


FIGURA 42-1 Fisiología de la comunicación interauricular *(CIA)*. El cortocircuito intracardíaco depende de la resistencia relativa al llenado ventricular. Si no existe compromiso de la función ventricular derecha, el flujo se dirige de izquierda a derecha con aumento del tamaño de las cámaras derechas. *AD,* aurícula derecha; *AI,* aurícula izquierda; *Ao,* aorta; *AP,* arteria pulmonar; *VCI,* vena cava inferior; *VCS,* vena cava superior; *VD,* ventrículo derecho; *VI,* ventrículo izquierdo; *VP,* venas pulmonares.

defecto del cojinete endocárdico que se asocia prácticamente siempre a una anomalía de la formación de la válvula AV, en su forma más benigna, una hendidura en la valva anterior de la válvula mitral. Los *defectos del seno venoso* se localizan en la entrada de la vena cava superior (VCS) en la aurícula derecha y se asocian con frecuencia a un drenaje anómalo de la vena pulmonar superior derecha hacia la unión VCS-aurícula derecha. Representan el 10% de todas las CIA y, en comparación con otras CIA, las del seno venoso se asocian con mayor frecuencia a la elevación de la resistencia vascular pulmonar si no recibe tratamiento. El tipo menos frecuente de CIA es el *defecto del seno coronario* «destechado», lo que provoca una conexión entre el seno coronario y la aurícula izquierda.

Fisiológicamente, la dirección y la cantidad del cortocircuito a través de la CIA dependen del tamaño de esta, de la distensibilidad de las cámaras derecha e izquierda respectivas y la resistencia de los vasos arteriales distales. Normalmente, los parámetros fisiológicos hacen que el flujo se dirija de izquierda a derecha. Con el tiempo, este cortocircuito izquierda-derecha provoca sobrecarga de volumen y, finalmente, dilatación de las cámaras derechas. Para demostrar un cortocircuito hemodinámicamente significativo nos basamos principalmente en la confirmación fisiológica de la sobrecarga de volumen excesiva del ventrículo derecho (VD) en la ecocardiografía, y no en la demostración de un cortocircuito significativo (flujo pulmonar/sistémico ≥ 1,5) basada principalmente en el cateterismo, si bien no se ha demostrado que esta evaluación sea mejor prediciendo la morbilidad clínica. No está indicado el cateterismo rutinario de los pacientes con CIA para determinar la existencia del cortocircuito intracardíaco y, como tal, se considera una recomendación de clase III (evitación).[7] La ETE y la resonancia magnética (RM) son útiles para definir mejor la localización y el tamaño del defecto, los tamaños de las cámaras derechas y las anomalías asociadas como el drenaje venoso pulmonar anómalo.

Las derivaciones grandes (Qp/Qs > 1,5 a 2) aumentan el riesgo de disnea, ICC, arritmias auriculares, y, con menos frecuencia, hipertensión pulmonar o embolización paradójica. El cortocircuito puede aumentar si aumenta la edad del paciente, ya que disminuye la distensibilidad del VI asociada al envejecimiento, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, obesidad e ICC. Antes de valorar la importancia de una CIA es necesario reducir con el tratamiento médico todos los factores secundarios que influyen en el cortocircuito.[70] No se

recomienda administrar profilaxis para la endocarditis en una CIA-2 y el embarazo es bien tolerado en pacientes con CIA-2 y un grado de cortocircuito intracardíaco aunque sea moderado. Se debe comentar la necesidad de cerrar estos defectos antes del parto, en teoría para reducir el riesgo de embolia paradójica, algo muy poco frecuente, a través de este defecto; no recomendamos cerrar la CIA si no existe indicación hemodinámica.

Los síntomas de los pacientes sintomáticos con cortocircuitos izquierda-derecha grandes parecen mejorar cuando se cierra la CIA, además tienen menos arritmias auriculares y mejora su función VD.[71-75] Aunque la colocación de un parche quirúrgico o el cierre primario con suturas de la CIA, con o sin minitoracotomía, siguen siendo uno de los procedimientos quirúrgicos cardíacos más seguros y eficaces en los adultos, puede derivarse una morbilidad significativa. La edad mayor, las enfermedades médicas asociadas y la presencia de hipertensión pulmonar son factores de riesgo independientes del aumento de muerte por la intervención. El éxito de la cirugía es bastante constante, aunque puede acompañarse por un cortocircuito leve, pero persistente, detectable en más del 7 u 8% de los pacientes tratados quirúrgicamente en la ecocardiografía.[76] La incidencia de complicaciones neuropsiquiátricas mayores o menores después de la circulación extracorpórea en esta población ha centrado la atención en las técnicas de cierre a través de un catéter.

En 1959, Hufnagel y Gillespie[77] fueron los primeros en implantar un dispositivo, un botón de plástico, en el tabique auricular (a través de una toracotomía) para conseguir el cierre de la CIA, mientras que King y Mills fueron pioneros en 1974 con la primera utilización intracardíaca de un dispositivo de tipo doble paraguas.[78] El diseño de este dispositivo fue refinado por Rashkind en 1983 para parecerse a un disco con una sola lengüeta, y más tarde fue modificado para convertirse en un disco doble más flexible.[79] Lock et al.[80] alteraron la configuración del alambre en las zonas articulares con muelles de los brazos del dispositivo, formando la primera de las variedades modernas de dispositivos de cierre «en concha». Las modificaciones posteriores (como el cardioSEAL-STARFlex) incorporaban modificaciones en las aleaciones de los brazos del dispositivo (MP35N) para permitir la compatibilidad con la RM, añadiendo un segundo muelle a cada uno de ellos para disminuir y desplazar el esfuerzo del corazón debido al dispositivo y reducir el perfil del dispositivo, situando los micromuelles de nitinol en una malla central que interconecta los brazos para permitir el autoajuste y el máximo cierre del defecto, creando dispositivos posiblemente bioabsorbibles (como el BioSTAR). No obstante, los dispositivos de doble paraguas no han recibido la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para su implantación para cerrar la CIA, y los resultados más recientes de los estudios controlados y aleatorizados (RCT) para evaluar el beneficio del cierre de un foramen oval permeable (FOP) con estos dispositivos han llevado a NMT Medical, el fabricante de estos dispositivos, a terminar este desarrollo.[81] Por lo tanto, solo se plantea normalmente usar los dispositivos de doble paraguas en CIA tipo *secundum* de tamaño pequeño o moderado (< 12 a 14 mm de diámetro de estiramiento máximo), una indicación no aprobada, después de comentar el caso con el paciente.

Dos dispositivos aprobados por la FDA para el cierre a través de catéter de la CIA-2 en todos los grupos de edad, incluidos los pacientes pediátricos, son el Amplatzer Septal Occluder (ASO) y el Gore Helex Septal Occluder. El primero de ellos se construye a partir de una maya de alambre de nitinol de 0,004 a 0,0075 densamente tejido formando dos discos planos (el disco de la aurícula izquierda [AI] es mayor que el de la aurícula derecha [AD]), con una cintura de conexión de 3 o 4 mm que separa los dos discos y tres parches de poliéster dacrón cosidos en los discos y la cintura de conexión, respectivamente, para aumentar la trombogenia. La malla de alambre puede estirarse para formar una configuración como un solo alambre que permite su transporte a través del sistema de liberación con catéter guía, aunque la forma original se recupera cuando se despliega debido a las propiedades de memoria del nitinol. El dispositivo Helex se construye a partir de una cortina de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) hidrófilo colocado sobre un marco de alambre de nitinol de 0,3 mm, enrollado de tal forma que permite la formación de discos espirales contrapuestos y paralelos, uno a cada lado del tabique auricular. Igual que el dispositivo ASO, el dispositivo Helex puede estirarse para formar una configuración en cortina con un solo alambre que permite su transporte dentro de un sistema de liberación con catéter estrecho, que obvia la necesidad de utilizar una vaina larga entre la vena femoral y la AI. También en este caso se

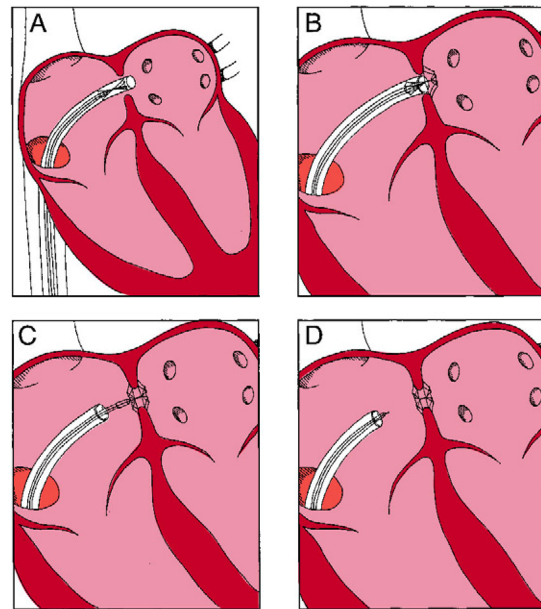


FIGURA 42-2 Prototipo de una técnica de despliegue transcatéter de un dispositivo de oclusión para el cierre de una comunicación interauricular tipo *secundum*.

reconstituye su forma en espirales opuestas con una serie de maniobras de presión, pinzamiento y tracción. Ambos dispositivos, ASO y Helex, pueden recuperarse por completo con relativa facilidad antes del despliegue final y su liberación de los sistemas de liberación respectivos. Aunque la recuperación después de la liberación es viable, puede ser muy difícil y la embolización del dispositivo a menudo comporta un riesgo importante para el paciente. Según el requisito de la FDA, los cirujanos deben ser supervisados en sus centros antes de conseguir el nivel de experto independiente en implantaciones.

En cuanto al cierre potencial de la CIA-2 con todos los dispositivos de cierre aprobados y en investigación, es muy fácil atravesar el tabique auricular desde un acceso venoso femoral, si bien en ocasiones también se puede usar un acceso venoso yugular interno o hepático, y la colocación de una vaina guía de calibre mayor, larga o corta, permite la extrusión precisa de los dispositivos expandibles compactados en la localización deseada (fig. 42-2). La mayoría de los dispositivos de cierre del tabique están diseñados como estructuras opuestas fijas o conectables que encajan en el borde de tejido que rodea el orificio central en la pared del corazón. El empleo rutinario de la ETE se ha apoyado en la utilización, cada vez más frecuente, de la ecocardiografía intracardíaca (EIC) y ambas técnicas facilitan mucho la colocación de los brazos del dispositivo y el éxito en el cierre del defecto.[82]

La experiencia clínica es mucho mejor con dispositivos ASO, aunque los resultados son parecidos con varios implantes como Helex Septal Occluder o en la utilización en indicaciones no aprobadas de los dispositivos de doble paraguas en centros con la experiencia adecuada.[83-85] Las tasas de cierre deben conseguir un éxito completo aproximado del 95% en los defectos situados en la zona central, con una tasa de complicaciones menor del 1 al 7% y una tasa de mortalidad del 0%.[83-85] Los pacientes menores de 40 años tienen las mayores posibilidades de que el aumento de tamaño de su VD vuelva a la normalidad en los 6 meses siguientes a la implantación del dispositivo, aunque la mayoría de los casos de todas las edades con cortocircuito intracardíaco izquierda-derecha moderado o grave (Qp/Qs > 1,5) y una resistencia vascular pulmonar menor de 3 a 5 unidades de Wood indexadas (a pesar de la posible presencia de hipertensión pulmonar) obtienen beneficios parecidos en el tamaño y la función del VD y en la mejoría de la capacidad funcional percibida y medida.[73-75,86,87] Recientemente se ha destacado la importancia de la trombosis y la perforación auricular relacionadas con el dispositivo, pero son poco frecuentes.[88,89] El régimen médico habitual administrado después de la implantación consiste en ácido acetilsalicílico en dosis de 81 a 325 mg al día durante al menos 6 meses, con o sin clopidogrel simultáneamente en dosis de 75 mg al día durante 2 o 3 meses, si bien los datos que apoyan tales recomendaciones siguen

siendo teóricos. Se recomienda tomar precauciones con antibióticos cuando se realicen trabajos dentales o «procedimientos sucios», durante al menos 6 meses o hasta que no se detecte en la ETT el cortocircuito mediante un medio de contraste con burbujas.

RECOMENDACIONES

Recomendamos cerrar la CIA en presencia de signos ecocardiográficos de sobrecarga de volumen del VD (se correlaciona en general con un Qp/Qs ≥ 1,5) que no pueden explicarse por una anatomía patológica intracardíaca que confunda el cuadro, como la insuficiencia pulmonar (IP), la insuficiencia tricúspide o el retorno venoso pulmonar anómalo. No medimos sistemáticamente el Qp/Qs como factor determinante para el cierre de la CIA. Las opciones quirúrgicas son las que tienen más éxito entre los procedimientos quirúrgicos cardíacos modernos, si bien aún comportan cierta morbilidad. Además, una CIA-2 menor de 36 mm en estiramiento (normalmente, < 32 mm) es la más susceptible al cierre mediante un dispositivo transcatéter, aunque puede quedar una disfunción diastólica significativa y la tendencia a la retención de volumen. La mayor experiencia en todo el mundo corresponde al dispositivo Amplatzer ASO autocentrante para una CIA-2 moderada o grande, y se ha convertido en un tratamiento de referencia. La alergia al níquel, la trombosis del dispositivo y la interacción entre el corazón y el dispositivo, que se demuestra por las erosiones precoces y tardías del dispositivo y por las anomalías residuales de la diástole, poniendo de manifiesto la necesidad de dispositivos más ligeros, distensibles y absorbibles.

Foramen oval permeable

El foramen oval es una comunicación de tipo válvula unidireccional entre las aurículas derecha e izquierda. Intraútero, permite que la sangre oxigenada procedente de la placenta cruce preferentemente hacia el lado izquierdo del corazón y perfunda la parte superior del cuerpo. Poco después del nacimiento, la resistencia vascular pulmonar cae y, en consecuencia, la presión aumenta en la AI por encima de la presión en la AD y se produce el cierre funcional del foramen oval. En la mayoría de los casos, se provoca la fibrosis y cicatrización tras el cierre definitivo del sistema unidireccional de la comunicación. No obstante, el cierre permanente no se produce hasta en el 25% de la población, provocando un FOP cuya presencia se ha puesto en relación con el accidente cerebrovascular y el AIT «idiopáticos», migrañas (en especial, con aura), platipnea ortodesoxia, mareo por descompresión, apnea obstructiva del sueño y demencia. A pesar de la amplia difusión de su uso para el tratamiento del accidente cerebrovascular, el cierre terapéutico del FOP en pacientes con accidente cerebrovascular y una posible embolia paradójica (PEP) sigue siendo motivo de controversia, ya que se desconocen las causas y la evolución natural de esos episodios de embolia.[90-94] Se ha señalado que las características clínicas (p. ej., varios episodios previos de embolia o episodios silentes según el escáner cerebral, la presencia de estados hipercoagulables, aparición con Valsalva) o ecocardiográficas (p. ej., cortocircuito derecha-izquierda de gran volumen, aneurisma del tabique auricular o tabique auricular hipermóvil y presencia de una válvula de Eustaquio prominente) permiten identificar a los pacientes con riesgo alto de recurrencia, pero no se ha podido corroborar tal posibilidad.[92,93] Al intentar orientar el diseño de un ECA con potencia suficiente, definiendo las características más significativas a partir de los datos de pacientes o de resultados de series relacionados con el cierre mediante tratamiento médico o técnicas percutáneas, datos que siempre son dispares y no controlados, llevamos a cabo una revisión sistemática y un análisis combinado de los estudios no controlados sobre cierre del FOP mediante un dispositivo transcatéter.[95] Los resultados hacen pensar en que se pueden prevenir aproximadamente dos tercios de los episodios recurrentes de tromboembolia si se realiza el cierre percutáneo del FOP en comparación con el tratamiento médico, lo que corresponde a una reducción absoluta del 4% en los episodios anuales. Estos datos permitieron establecer RCT, actualmente en curso o ya completados, para evaluar la importancia del cierre del FOP añadido al tratamiento médico a corto plazo frente al mejor tratamiento médico prolongado en adultos jóvenes con una PEP.

Son muchos los factores que contribuyeron al retraso y la imprecisión del diseño y la realización de estudios y evaluaciones del cierre percutáneo del FOP para mejorar las enfermedades neurológicas. Tras una planificación intensiva, esta situación cambió radicalmente, estableciendo el marco de desarrollo de comparaciones aleatorizadas y controladas sobre el cierre percutáneo del FOP y otros tratamientos en personas afectadas por un cortocircuito cardíaco. En el más extenso de estos estudios, el estudio ECA Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Patients with a Stroke or TIA Due to the Possible Passage of a Clot of Unknown Origin Through a Patent Foramen Ovale (CLOSURE-1), se incluyeron más de 1.600 pacientes en más de 80 centros (con investigadores principales neurólogos) para evaluar el dispositivo cardioSEAL-STARFlex frente al mejor tratamiento médico estrictamente controlado. Este estudio tuvo potencia suficiente para analizar la superioridad del cierre percutáneo del FOP frente al tratamiento médico en pacientes con un accidente cerebrovascular o AIT motor/habla índices confirmados en el estudio de imagen, evaluando criterios de valoración neurológicos objetivos parecidos como resultado principal. Los resultados del CLOSURE-1, que ya se han publicado, han sido reveladores. El cierre del FOP añadido al tratamiento antiagregante no mejoró la reducción de accidentes cerebrovasculares recurrentes (1,5% por año) o AIT (1,5% por año) en comparación con el mejor tratamiento médico elegido por el neurólogo (más de dos tercios de los pacientes tratados con ácido acetilsalicílico solo). El resultado más importante fue que en la población de pacientes del estudio, definida por tener un accidente cerebrovascular criptógeno, prácticamente todos los episodios neurológicos recurrentes tenían en realidad una etiología explicable. Los resultados del CLOSURE-1 resaltaron las dificultades que plantea definir el accidente cerebrovascular criptógeno y la necesidad de buscar y tratar una etiología distinta del FOP en jóvenes. Aún están en curso otros estudios sobre el cierre percutáneo del FOP.

En vista de los estudios mencionados, recomendamos firmemente tomar las medidas siguientes:

- Investigar de forma intensiva y reiterada las etiologías conocidas del accidente cerebrovascular y el AIT y los indicios serológicos de procoagulación en todos los pacientes con FOP que tienen un accidente cerebrovascular o un AIT, además de la puesta en marcha de los tratamientos conocidos que pueden reducir esos riesgos
- Educar al paciente sobre el carácter no concluyente de la asociación entre el accidente cerebrovascular criptógeno y el FOP, resaltando los datos obtenidos en RCT disponibles y los factores de riesgo individuales de la recurrencia de los síntomas
- Inclusión de pacientes colaboradores y elegibles en otros RCT para evaluar la seguridad y la eficacia de los grupos de tratamiento

FORAMEN OVAL PERMEABLE E HIPOXEMIA

La sobrecarga de presión que sufre la AD provoca el cortocircuito derecha-izquierda patológico en pacientes con FOP, una consecuencia que puede acompañarse de la alteración crónica del llenado o la capacitancia (por infarto en el VD, embolia de pulmón, cirugía torácica o deformaciones de la columna o la caja costal) o del descenso transitorio del llenado del VD que se observa cuando el paciente pasa del decúbito supino a una posición vertical (síndrome platipnea ortodesoxia). Nuestro grupo y otros autores hemos cerrado el FOP en cientos de pacientes de este tipo, con una mejoría casi constante a corto y medio plazo (fig. 42-3),[96] a pesar de lo cual es necesario continuar investigando los beneficios a largo plazo de este procedimiento.

FORAMEN OVAL PERMEABLE Y MIGRAÑA

La posible asociación entre el síndrome migrañoso con aura (M + A) y el FOP parece haber completado el ciclo en los últimos decenios. Las preocupaciones iniciales de los cardiólogos se centraron en la precipitación de episodios de migraña después del implante, que se parecen a la presentación neurológica original en los pacientes que se han sometido recientemente al cierre percutáneo del FOP. La incidencia verdadera no se pudo establecer, pero era suficiente para plantear sospechas por separado a los distintos investigadores dedicados a implantar diversos dispositivos de cierre. Como posibles causas relacionadas con su aparición se citaron los efectos de la anestesia general, el aumento de las catecolaminas circulantes, la embolización de macropartículas metálicas y la embolización de microagregados procoagulantes. Tal asociación no se pudo demostrar en un análisis reciente de un estudio de gran tamaño de casos y controles de la relación entre migraña y FOP.[97]

Aunque se han difundido y contestado en la prensa general, en el RCT con placebo (procedimiento simulado) Migraine Intervention with STARFlex Technology (MIST) se comparó el cierre del FOP con cardioSEAL-STARFlex más tratamiento antiagregante a corto plazo frente al mejor tratamiento médico antimigrañoso en pacientes con síntomas de migraña resistentes, y no pudo demostrarse el criterio de valoración principal de eliminación de la migraña. Hay otros estudios aún en curso, pero en estos momentos no recomendamos cerrar el FOP en los

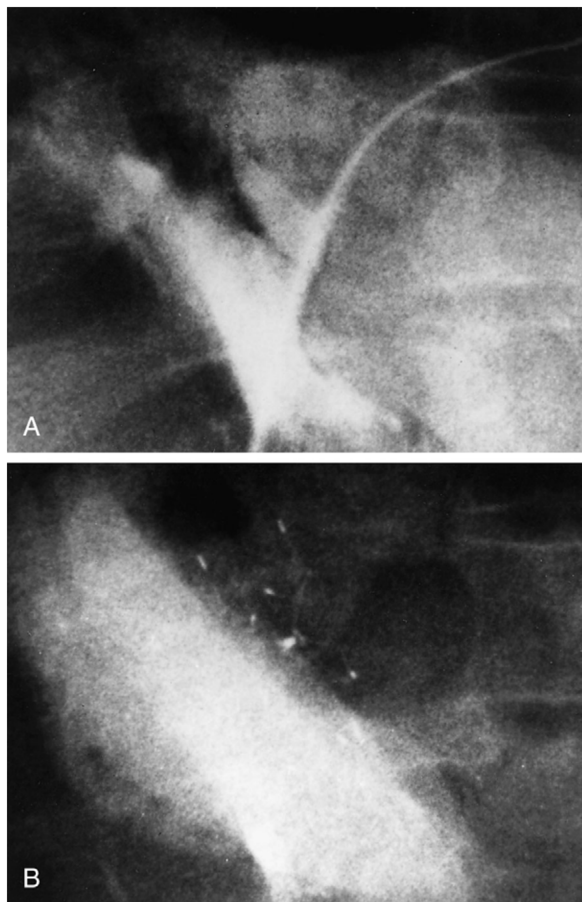


FIGURA 42-3 **A.** Circulación intracardíaca del contraste a través del foramen oval (platipnea ortodesoxia) después de la inyección en la aurícula derecha. La guía se ancla en la vena pulmonar superior izquierda. Después de la toracotomía, el paciente no pudo trabajar debido a la saturación de oxígeno en la aorta en reposo (100% en decúbito supino, 82% en bipedestación). **B.** La angiografía auricular derecha demuestra la eliminación del flujo del cortocircuito después de implantar un oclusor en concha en el tabique auricular. Después del cierre del foramen oval permeable, el paciente volvió al trabajo con una oximetría digital de control (100% en decúbito supino, 100% en bipedestación).

pacientes con M + A sin cortocircuito cardíaco. No obstante, apoyamos sin duda continuar estas investigaciones con diseños de RCT.[98]

RECOMENDACIONES

La decisión de cerrar el FOP en relación con la PEP se complica por la frecuencia elevada de FOP en población normal (25%). Debe activarse la búsqueda intensiva y reiterada de las etiologías conocidas de los síndromes más frecuentes y emplear los tratamientos establecidos para los factores de riesgo de accidente cerebrovascular. En este momento, se recomienda el cierre transcatéter del FOP solo en caso de FOP asociado a platipnea ortodesoxia o en presencia de cortocircuito intracardíaco derecha-izquierda sin fracaso del VD.

Válvula aórtica bicúspide

La válvula aórtica bicúspide es la cardiopatía congénita más frecuente en la población no pediátrica, se detecta en el 1 al 2% de los adultos mayores de 18 años y se puede asociar a otras lesiones obstructivas del lado izquierdo, como la coartación aórtica, en especial en presencia de una fusión de las comisuras izquierda-derecha. Se puede ver dilatación patológica de la raíz aórtica, con o sin disección, incluso en ausencia de un gradiente obstructivo o insuficiencia. La valvulopatía es más frecuente en válvulas aórticas bicúspides con fusión de la comisura derecha no coronaria. La estenosis de válvula bicúspide se asocia al aumento de la edad y a la presencia de enfermedad fibrocalcificada, pero no depende de ellas. La insuficiencia aórtica se presenta en pacientes más jóvenes y puede representar una lesión hemodinámica aislada como consecuencia de una endocarditis o una necrosis quística de la media o dilatación de la raíz aórtica. Se recomienda administrar profilaxis de la endocarditis en todos los adultos con válvulas aórticas bicúspides.

Aunque en el primer y segundo Natural History of Congenital Heart Defects Studies se exponía la evolución y el tratamiento de la enfermedad valvular aórtica bicúspide, principalmente en lactantes y niños, la evolución natural de la enfermedad valvular aórtica bicúspide y los criterios de intervención no están tan bien definidos en la población de pacientes no pediátricos.[99] La muerte súbita en casos aislados asintomáticos con función ventricular conservada apreciable y un gradiente obstructivo solo moderado hace pensar en la incapacidad de extrapolar los resultados obtenidos a partir de estudios sobre la evolución natural e intervención en adultos con estenosis calcificada adquirida.

La sustitución valvular aórtica quirúrgica es el tratamiento de elección cuando se necesita cirugía en la raíz aórtica. La complejidad creciente del desplazamiento quirúrgico de un autoinjerto pulmonar hacia la posición aórtica y la implantación del consiguiente homoinjerto en la posición pulmonar (procedimiento de Ross) en comparación con el homoinjerto habitual, los tejidos o válvulas protésicas alternativos dependen de la pericia y experiencia propias de cada cirujano, cada equipo y cada centro. Se pueden obtener resultados excelentes con todos los procedimientos indicados, si bien cada uno de ellos comporta sus propias complicaciones inmediatas y a largo plazo.

La aceptación de la valvuloplastia aórtica con balón (VAB) como tratamiento paliativo para niños con estenosis aórtica bicúspide se contradice con la del tratamiento de ancianos con estenosis aórtica calcificada. En dos publicaciones se ha infravalorado la utilidad de la VAB en adultos jóvenes y de edad media seleccionados con válvulas aórticas estenóticas no calcificadas.[100,101] Se demostró una tendencia a gradientes más altos tanto antes como después de la VAB en los pacientes con una calcificación valvular mayor, y su supervivencia sin episodios fue menor en comparación con la de los pacientes sin válvulas calcificadas. El empeoramiento de la insuficiencia aórtica debido al propio balón, una secuela adversa muy poco frecuente de la VAB, no imposibilitó la realización de una valvuloplastia quirúrgica con éxito en el futuro.

La utilización de la implantación transcatéter de la válvula aórtica (ITVA) en personas con válvula aórtica bicúspide y estenosis o insuficiencia aórtica sigue siendo un procedimiento principalmente en investigación y aún no se conocen todos los detalles, en especial cuando la estenosis y la insuficiencia son el resultado de la dilatación y en el marco de una calcificación y una asimetría menos notables. Estos pacientes se excluían de los RCT de gran tamaño, si bien la escasa experiencia en casos seleccionados y en manos con experiencia es alentadora.[102,103]

RECOMENDACIONES

Los resultados mencionados apoyan el empleo de la VAB en la estenosis aórtica bicúspide congénita no calcificada en adultos jóvenes y de edad media. Este procedimiento puede lograr un efecto paliativo eficaz y prolongar el intervalo hasta la intervención quirúrgica sin incremento significativo de la morbilidad cardíaca o de complicaciones graves. El reconocimiento inmediato de la avulsión provocada por el balón de una valva de la válvula, una complicación poco frecuente durante la VAB, permite proceder al tratamiento quirúrgico efectivo y oportuno. Las opciones quirúrgicas siguen siendo aceptables en pacientes sintomáticos con enfermedad calcificada, enfermedad no calcificada asociada al aumento de tamaño de la raíz aórtica (> 4,5 cm) o insuficiencia valvular moderada o grave. Recomendamos intentar la valvuloplastia con balón en adultos sintomáticos de hasta 40 años de edad con una válvula aórtica bicúspide ligeramente calcificada como máximo, un gradiente de 60 mmHg o más con función ventricular conservada o un gradiente menor de 60 mmHg con disfunción ventricular asociada. A pesar del tratamiento de la enfermedad valvular, está justificado vigilar la salud de la aorta ascendente durante el resto de la vida. Para definir la utilidad y los riesgos de la ITVA por una valvulopatía aórtica bicúspide, ya sea con estenosis o con insuficiencia, o la insuficiencia en otras formas de CC que implican el aumento de tamaño de la raíz aórtica se requieren más estudios.

Estenosis pulmonar

La estenosis pulmonar (una entidad principalmente valvular, si bien también es posible encontrar obstrucción de una rama de la arteria pulmonar u obstrucción subvalvular) se presenta en más del 10% de

los pacientes con CC. Las presentaciones en el adulto varían desde la ausencia de síntomas a un cansancio intenso y disnea, dependiendo del grado de estenosis y del deterioro del VD.

Tras el primer y el segundo Natural History of Congenital Heart Disease Studies se clasificó el grado de estenosis como *leve,* caracterizado por una presión sistólica en el VD de 50 mmHg o menor; *moderada,* con una presión sistólica en el VD de 50 a 100 mmHg, o *intensa,* en el que la presión en el VD es mayor de 100 mmHg.[104] Como la evolución natural de la EVP en adultos no se conoce con detalle, los criterios para establecer el momento y la naturaleza de la intervención dependen en gran medida del desarrollo de los síntomas, extrapolándolos a partir de la evolución natural en niños y disminuyendo el riesgo de las intervenciones.

Aunque la valvulotomía quirúrgica abierta ha sido, históricamente, el primer abordaje terapéutico utilizado, el tratamiento de elección actual de los pacientes con EVP no displásica es la valvuloplastia pulmonar con balón (VPB; fig. 42-4). En muchas publicaciones monocéntricas, referidas a entre 4 y 53 pacientes, se han demostrado reducciones inmediatas del gradiente similares con VPB en adolescentes y adultos de edad media de 13 a 55 años, utilizando técnicas estándar con un balón, un balón de Inoue o un balón doble para conseguir una relación entre balón y anillo de entre 1,1 y 1,4.[105] La media de seguimiento en esas series varió entre 0,5 y 6,9 años; cuando se compararon con los resultados obtenidos en pacientes pediátricos se demostró una menor incidencia de morbilidad y reestenosis periprocedimiento en los adultos. El espasmo infundibular que provoca el compromiso hemodinámico o que requiere tratamiento es poco frecuente y no se presenta en nuestra experiencia o en las series más grandes descritas, si bien se han descrito casos aislados de taponamiento pericárdico tratado quirúrgicamente, obstrucción grave del infundíbulo, sepsis periprocedimiento y edema de pulmón difuso posprocedimiento. El inflado durante poco tiempo con un desinflado rápido del balón logra evitar reducciones prolongadas del gasto cardíaco en ancianos o en personas con gasto cardíaco bajo en el momento inicial. La IP después de la VPB es habitualmente leve, aunque la experiencia en casos aislados hace pensar en el potencial creciente de la intervención quirúrgica sobre la válvula para reducir los síntomas de cansancio como consecuencia del menor rendimiento del VD en etapas avanzadas (30 años) del seguimiento.[106]

RECOMENDACIONES

Dada la baja morbilidad asociada a la VPB, realizamos este procedimiento en todos los pacientes adultos con un gradiente mayor de 40 mmHg y función normal del VD (y un gradiente más bajo si el gasto cardíaco se reduce, la función sistólica del VD parece inferior a lo normal o la presión telediastólica del VD es de 12 mmHg o mayor) en un paciente con EVP no operada o EVP recurrente después del tratamiento quirúrgico inicial. Está justificado el seguimiento a largo plazo de los efectos posibles de la IP en la función del VD.

Coartación aórtica

La coartación aórtica (CoA), un estrechamiento de la aorta descendente que normalmente se presenta en el lugar de la inserción del conducto arterioso distal al origen de la arteria subclavia izquierda, se presenta en el 5 al 10% de los pacientes con CC. La válvula aórtica bicúspide acompañante, con mayor frecuencia con fusión de la comisura derecha-izquierda, aparece en el 40 al 80% de los pacientes con CoA.

La CoA clínicamente detectable en el adulto, con un gradiente en reposo de 20 mmHg o más entre las extremidades superiores e inferiores, comporta un riesgo cada vez mayor de disfunción progresiva del VI, hipertensión sistólica sistémica persistente y ateroesclerosis cerebrovascular y coronaria prematura, así como disección o rotura de la aorta o de los vasos coronarios o cerebrales, en especial durante el embarazo, la cirugía o el cateterismo (fig. 42-5). La ecocardiografía y la RM son las modalidades diagnósticas utilizadas para confirmar el diagnóstico de la CoA y definir mejor los detalles anatómicos, la presencia de anomalías vasculares cerebrales y la presencia de la hipertrofia del VI.

Como consecuencia de la combinación entre la amplificación de la onda de gradiente y del esfuerzo que sufren el miocardio y la vasculatura en todas las porciones de la fase de eyección del ciclo cardíaco (acoplamiento ventricular-arterial), los efectos de los gradientes, aparentemente leves, que se producen a través de la CoA pueden ser muy importantes. En nuestra opinión, las indicaciones de la reparación son: 1) la presencia de un gradiente en reposo de 20 a 25 mmHg o mayor con función normal del VI; 2) menor gradiente si la función del VI es anómala, hay un aumento de tamaño significativo de la aorta ascendente o si hay una valvulopatía aórtica significativa; 3) hipertensión sistémica que requiere un tratamiento más que moderado para alcanzar la normotensión, o 4) síntomas de hipoperfusión abdominal o de una extremidad inferior. La reparación o cortocircuito quirúrgico terminoterminal ha sido el abordaje estándar anterior con resultados excelentes y tasas de mortalidad perioperatorias del 2% o menor de la reparación de una CoA nativa. Los problemas perioperatorios relacionados con el riesgo, bajo pero real, de isquemia de la médula espinal o hemorragia de los vasos colaterales se amplifican en caso de estenosis recurrente después de la reparación

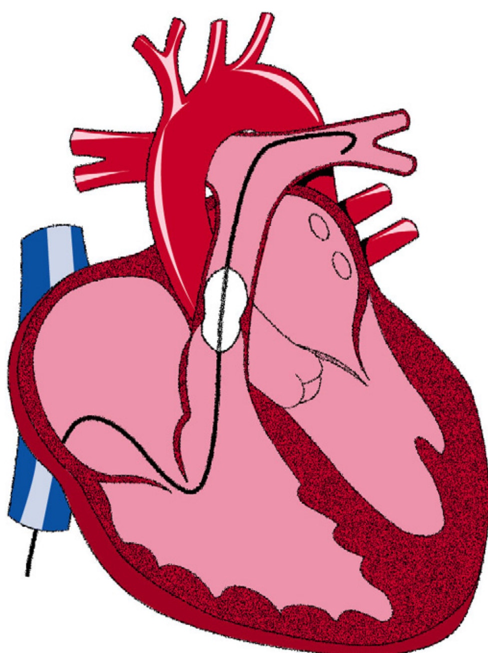


FIGURA 42-4 Técnica de valvuloplastia pulmonar con balón.

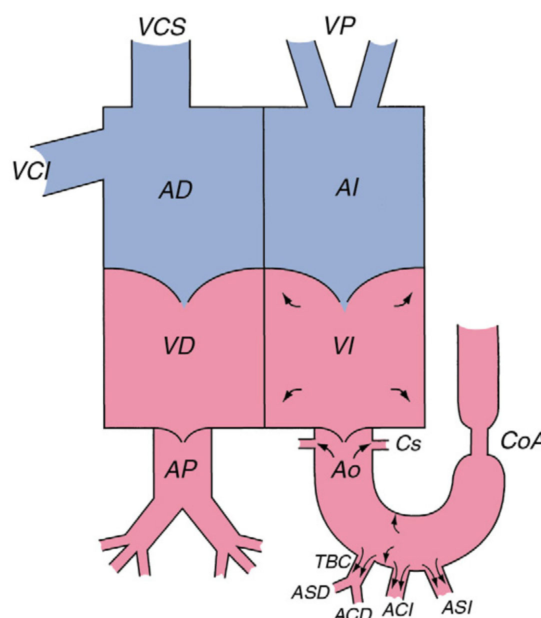


FIGURA 42-5 Coartación aórtica fisiológica. Estrechamiento de la aorta descendente, inmediatamente distal al origen de la arteria subclavia izquierda. El esfuerzo parietal está aumentado en todas las cámaras y vasos proximales y puede provocar ateroesclerosis avanzada, disección o rotura vascular e hipertrofia de las cámaras. *ACD,* arteria coronaria derecha; *ACI,* arteria coronaria izquierda; *AD,* aurícula derecha; *AI,* aurícula izquierda; *Ao,* aorta; *AP,* arteria pulmonar; *CoA,* coartación; *VCI,* vena cava inferior; *VCS,* vena cava superior; *VD,* ventrículo derecho; *VI,* ventrículo izquierdo; *VP,* venas pulmonares.

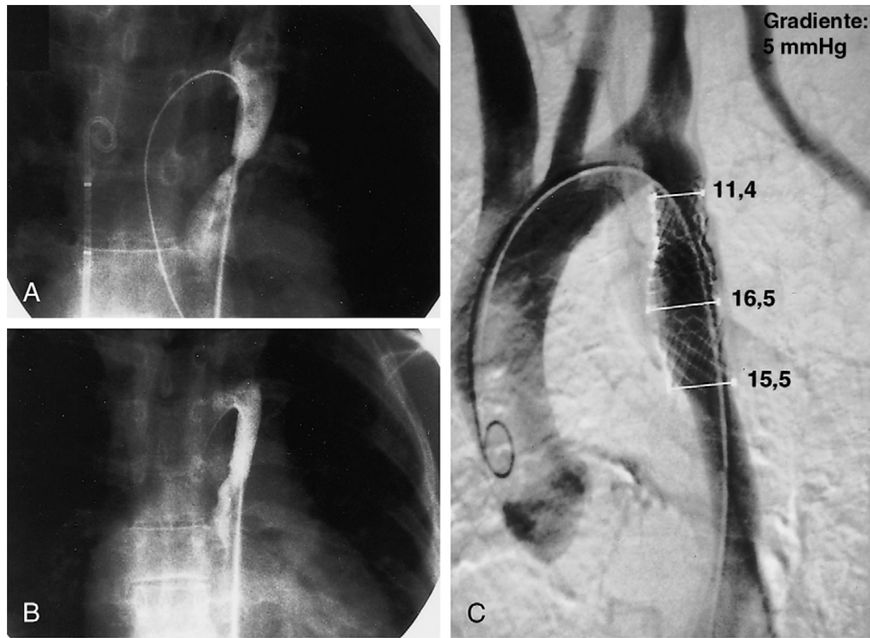


FIGURA 42-6 Coartación de aorta no diagnosticada (gradiente sistólico máximo de 80 mm) que provoca insuficiencia cardíaca izquierda y ateroesclerosis prematura de la vasculatura coronaria y arterial cerebral **(A).** Dilatación inicial con balón e implantación de una endoprótesis, con disección distal pequeña **(B),** cubierta esta última con una segunda endoprótesis **(C).** Se apreció un gradiente residual a través de todo el segmento mayor de 5 mmHg.

inicial. Las complicaciones postoperatorias tardías, que consisten en el desarrollo de aneurismas aórticos y recurrencia de la CoA, hasta en el 20% de los pacientes que se someten a la reparación quirúrgica, si bien el riesgo quirúrgico reciente de muerte en la reintervención, paraplejía y formación tardía de un aneurisma ha sido del 2% o menor en los centros apropiados. Se ha descrito una incidencia alta de recurrencia tardía en el postoperatorio de la hipertensión sistémica, que se correlaciona inversamente con la edad en el momento de la reparación. Es necesario descartar continuamente las secuelas de la falta de distensibilidad de la aorta y los vasos de capacitancia sistémicos, los aneurismas de la vasculatura cerebral,[107] el aumento de tamaño o disección de la aorta y la ateroesclerosis prematura sistémica o coronaria. Recomendamos revisar anualmente a los pacientes, prestando atención especial a los síntomas que apunten a problemas en la extremidad inferior, isquemia coronaria o aneurisma cerebral. Además, creemos que está indicado un estudio de imagen no invasivo con RM cada 3 o 5 años, con mayor frecuencia si hay un aneurisma o reestenosis, y una prueba de esfuerzo según indiquen la anamnesis y la exploración.

La presencia de anomalías en la elasticidad vascular y la elevación de mediadores de la inflamación vascular en pacientes después del éxito aparente del alivio mecánico de la CoA aórtica y la normalización de esos marcadores con ramipril ha hecho que algunos médicos utilicen los inhibidores de la ECA o el antagonista del receptor angiotensina para tratar a los pacientes con hipertensión sistémica residual después de reparar la CoA aórtica.[108] Aún no se han estudiado los efectos de esos fármacos en la evolución a largo plazo.

En niños y adultos, la dilatación con balón o la implantación de una endoprótesis en la CoA recurrente o persistente después de la corrección quirúrgica se considera actualmente el tratamiento de elección. Además, la dilatación con balón y la implantación de la endoprótesis también se consideran alternativas efectivas a la corrección quirúrgica como tratamiento de la CoA nativa; en algunos centros se describe un seguimiento de hasta 15 años.[109-116] En los primeros estudios se resaltó la tasa de morbilidad baja y el éxito elevado del procedimiento (> 80%), definido en el pasado como una reducción del gradiente del 50% o más y un incremento del diámetro luminal en la angiografía del 30% o mayor y un gradiente residual de 20 mmHg o menor que se reduce con tratamiento antihipertensivo prácticamente en todos los casos. Deben elegirse balones con un diámetro tres o cuatro veces mayor que la CoA y no mayores que el 150% del diámetro del arco transverso. En cuanto a las complicaciones, consistieron en muerte relacionada con el procedimiento en el 0,7% de los casos, accidente cerebrovascular periprocedimiento en el 0,6%, disección transmural (0,7%) o de la íntima (1,6%), que hace que la necesidad de intervención quirúrgica sea muy poco frecuente, y aneurisma posprocedimiento (7 al 12%). El riesgo de complicaciones puede aumentar con la edad y con la presencia de enfermedad valvular aórtica bicúspide concomitante.[117] La implantación de la endoprótesis aórtica facilitada con balón (fig. 42-6) sin dilatación máxima previa con balón, permite utilizar balones más pequeños no sobredimensionados, con un riesgo menor, en teoría, de disección y rotura de la pared aórtica.[118] La dilatación previa de las lesiones permite evaluar la distensibilidad del vaso y localizar la ubicación más adecuada para el despliegue de la endoprótesis. Hay que estar atento para no extrapolar en la población adulta los resultados obtenidos con técnicas parecidas en niños, en especial, dada la posibilidad de que la variación de la capacitancia, la distensibilidad y la ateroesclerosis sean mayores en las paredes de los vasos de conducción arteriales proximales a la CoA. También es necesario aclarar la seguridad relativa de la reparación quirúrgica de la CoA frente a la reparación transcatéter con balón e implantación de endoprótesis en mujeres que deseen quedarse embarazadas o adultos que deseen realizar un ejercicio físico significativo. La estandarización de las indicaciones, procedimientos técnicos, seguimiento y evaluación de los resultados sigue siendo la limitación principal de la mayoría de los estudios. Tampoco se conoce la utilidad de la cirugía frente a las terapias endovasculares transcatéter cuando existe una dilatación o un aneurisma concomitantes en la aorta. Esperamos que la evaluación de los resultados adversos realizada en un solo centro de gran tamaño, combinada con los resultados obtenidos en los registros sobre procedimientos intervencionistas en malformaciones congénitas (Improving Pediatric and Adult Congenital Treatment National Cardiovascular Data Registry [IMPACT-NCDR], Congenital Cardiovascular Interventional Study Consortium [CCISC], Congenital Cardiac Catheterization Project on Outcomes [C3PO]), ayude a estandarizar las indicaciones del procedimiento, las técnicas de intervención y el seguimiento, y a evaluar mejor la seguridad y la eficacia de los tratamientos con catéter y quirúrgicos.[119,120]

RECOMENDACIONES

Recomendamos implantar una endoprótesis mediante balón o realizar la dilatación con balón sola, como tratamiento alternativo eficaz de todos los adultos con CoA nativa o recurrente y un gradiente de 20 mmHg o mayor, o de 20 mmHg o menor pero con descenso de la función del VI o síntomas de insuficiencia del VI, isquemia coronaria o claudicación de extremidades inferiores. Esperamos ansiosamente que se definan las indicaciones y técnicas de las intervenciones con catéter y quirúrgicas a partir de los resultados naturales obtenidos en la era moderna, junto a un seguimiento estandarizado a largo plazo. En nuestra opinión, es esencial repetir anualmente las entrevistas y las exploraciones durante mucho tiempo y repetir el estudio de imagen no invasivo al menos cada 3 o 5 años para evaluar las secuelas arteriales sistémicas y en el VI tras la

reparación de la CoA. Aún no se ha definido el tratamiento óptimo del paciente con CoA aórtica con dilatación asociada de la aorta.

Tetralogía de Fallot

La tetralogía de Fallot (TF) es la lesión congénita cianótica más frecuente con supervivencia hasta la edad adulta. Se calcula que en torno a 2.000 personas con TF alcanzan la edad adulta cada año en EE. UU. Según los conocimientos actuales sobre esta anomalía, parece que sería más correcto clasificarla como una monología, es decir, una afección causada por una única anomalía unificadora, a saber, la hipoplasia y desplazamiento del tabique en la zona del cono o del infundíbulo. Este desplazamiento anterior y superior da lugar a la obstrucción del tracto de salida del VD (estenosis pulmonar), con la hipertrofia consecuente de esa cámara y dejando una CIV en el tabique conal (fig. 42-7). El anillo aórtico está en estrecha aposición al tabique del cono, por lo que el desplazamiento de uno implica el desplazamiento del otro. En efecto, el desplazamiento posteroinferior del anillo aórtico adopta una posición de acabalgamiento sobre el tabique ventricular.

El grado de hipoplasia y la mala alineación del tabique determinan la intensidad de la intrusión en el TSVD, aunque siempre se asocia a una CIV conoventricular grande, con presentaciones clínicas que incluyen: 1) obstrucción mínima del TSVD (TF «rosa»), con cortocircuito predominante izquierda-derecha; 2) obstrucción moderada del TSVD (más frecuente), con cortocircuito bidireccional y cianosis, y 3) formas graves de obstrucción del TSVD (atresia pulmonar), en la que la cianosis es obligada y el flujo en la arteria pulmonar surge de colaterales primitivas persistentes de aorta y arteria pulmonar.

En los pacientes con TF o atresia pulmonar los vasos colaterales de aorta-arteria pulmonar crean muchas o todas las subdivisiones del árbol vascular pulmonar, que varían desde las arterias pulmonares principales o centrales, que pueden estar ausentes, hasta las ramas proximales individuales o múltiples de las arterias pulmonares hacia los subsegmentos de la vasculatura del pulmón. El proceso de involución fracasa con frecuencia en esas colaterales, que también pueden mantener las estenosis y presentar anomalías de sus paredes, con una irrigación insuficiente o excesiva de algunos segmentos pulmonares en particular.

Aunque la TF se diagnostica y repara normalmente en la infancia, se puede presentar en la edad adulta tanto en pacientes que se han sometido previamente a procedimientos paliativos como en los que no. En el pasado, antes de que se desarrollase una estrategia de reparación completa satisfactoria, los pacientes se trataban con derivaciones entre arterias sistémicas y arterias pulmonares (derivaciones central de Waterston, Potts y clásica o modificada de Blalock-Taussig; v. tabla 42-1). Las complicaciones residuales del postoperatorio de un cortocircuito consisten en distorsión de la arteria pulmonar, enfermedad vascular pulmonar, hipertensión arterial y estenosis periférica de una arteria pulmonar. La reparación completa de la TF incluye la obliteración de cualquier cortocircuito preexistente, la eliminación de la obstrucción en el tracto de salida del VD (con o sin incisión y parche del anillo por vía transpulmonar) y el cierre de la CIV. Otras lesiones residuales que pueden verse en el postoperatorio son CIV, obstrucción en el tracto de salida del VD e IP.

Los datos obtenidos durante el seguimiento a largo plazo de una TF reparada demuestran una supervivencia a largo plazo excelente después del período operatorio inicial, con una tasa de supervivencia a 32 años del 86% en comparación con el 96% en una población de controles comparables. La TF reparada parece ser más favorable cuando se cierra la CIV, la obstrucción del TSVD se alivia casi por completo y no hay IP grave ni disfunción del VD.[121] Datos más recientes obtenidos en estudios multicéntricos hacen pensar en una tasa de supervivencia a 35 años mayor del 90%.[122] Aunque la mayoría de los pacientes tiene una capacidad funcional excelente, algunos pacientes que tienen limitación al ejercicio, insuficiencia del VD o del VI (tabla 42-2), obstrucción o aneurismas del TSVD (< 29%) o arritmias (< 33%) pueden presentar muerte súbita (1 a 3%).[123] Aunque son prometedores, los datos más recientes sobre el efecto de la reparación quirúrgica de la tetralogía en recién nacidos y lactantes pequeños no son suficientes para evaluar los resultados a largo plazo.[124,125]

Los factores de riesgo implicados en la muerte después de la reparación de la TF han sido definidos habitualmente como factores de riesgo de muerte súbita cardíaca (MSC), con poca discriminación entre el empeoramiento de la situación funcional y la disfunción del músculo cardíaco que provoca una muerte prematura frente a una supuesta muerte por arritmia. Esos riesgos se han definido principalmente en estudios de cohortes monocéntricos y los datos más recientes y robustos consisten en evaluaciones multicéntricas combinadas.[122,126,127] Cabe resaltar que en la mayoría de las series no se ha tenido en cuenta el riesgo quirúrgico inmediato de tales evaluaciones (v. más adelante) y se ha excluido a los no supervivientes inmediatos o en los primeros años de evolución, que, con frecuencia, componen una población sustancial, hasta del 10 al 30% en algunas series.[121,128] Las cohortes monocéntricas continúan indicando una edad mayor en el momento de la reparación, presencia o ausencia previa de derivaciones paliativas, índice cardiotorácico radiológico, presencia de un parche en el TSVD, aumento de la presión sistólica en el VD y disfunción del VI como marcadores de un mal resultado añadidos a los marcadores eléctricos puros. En estudios multicéntricos se ha resaltado la edad mayor en el momento de la reparación, la presencia de IP,[122] un paciente de edad mayor, presencia de cirugía paliativa previa y aumento del índice cardiotorácico radiológico como factores de riesgo independientes de un mal resultado,[124] además de los marcadores adicionales específicos de inestabilidad eléctrica y disfunción del VI.[127]

Se ha propuesto que un mayor tiempo transcurrido desde la cirugía, por sí solo, puede modificar el riesgo de muerte después de la reparación de la TF, confirmando los datos de una cohorte monocéntrica reciente que el riesgo de muerte súbita va aumentando, con un 1,2, 2,2, 4 y 6% a

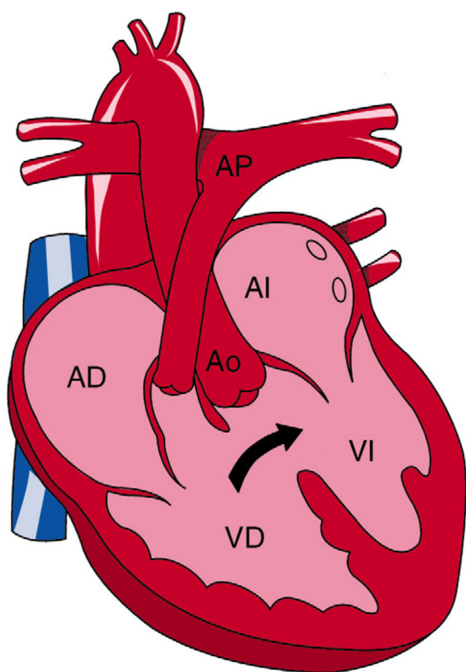


FIGURA 42-7 Tetralogía de Fallot. *AD,* aurícula derecha; *AI,* aurícula izquierda; *Ao,* aorta; *AP,* arteria pulmonar; *VD,* ventrículo derecho; *VI,* ventrículo izquierdo.

TABLA 42-2 Causas de insuficiencia ventricular después de la reparación quirúrgica de la tetralogía de Fallot

INSUFICIENCIA CARDÍACA IZQUIERDA	INSUFICIENCIA CARDÍACA DERECHA
• Aorta-arteria pulmonar residual Cortocircuito Colateral • Comunicación residual ventral Borde del parche Nativo • Insuficiencia aórtica • Arritmias • Arteria coronaria Anomalía Ligadura • Conservación del miocardio	• Obstrucción en el tracto de salida del ventrículo derecho Valvular EP supravalvular o periférica Enfermedad vascular pulmonar • Insuficiencia pulmonar • Insuficiencia tricúspide • Comunicación interauricular • Arritmias • Insuficiencia cardíaca izquierda • Conservación del miocardio

EP, estenosis pulmonar.

los 10, 20, 25 y 35 años después de la reparación operatoria, respectivamente, con un riesgo de mortalidad del 0,27% por año hasta 25 años después de la corrección quirúrgica y el 0,94% por año con posterioridad.[128]

Recientemente, se han estudiado los riesgos de empeoramiento de la capacidad funcional después de la reparación quirúrgica de la TF utilizando la situación funcional de la NYHA, con sus limitaciones subjetivas, como el patrón de la capacidad funcional. La reparación con parche del TSVD y la reparación con parche transanular mostraron un riesgo parecido de empeoramiento de la capacidad funcional y muerte cardíaca en una cohorte monocéntrica. En estudios de cohortes monocéntricos más recientes con mediciones de la función del VD y del VI mediante RM se apunta a la edad mayor en el momento de la reparación y también a unas fracciones de eyección ventricular izquierda (FEVI) y ventricular derecha (FEVD) más bajas, que se correlacionan entre sí, como marcadores del empeoramiento de la situación clínica según la clase funcional de la NYHA.[129] Este resultado confirma publicaciones más antiguas sobre la trascendencia de la función del VI en pacientes con TF.[130-132] En este estudio monocéntrico[133] cabe destacar que la fracción de la IP y las dimensiones diastólicas del VD no se correlacionaron de manera independiente con la situación funcional. Otros resultados recientes parecidos que plantean dudas sobre el potencial predictivo negativo de la fracción de la IP se refieren a otras cohortes monocéntricas y a RCT sobre tratamiento quirúrgico que resaltaban la presencia de aneurismas o acinesia en el TSVD, aumento de las dimensiones del VD y descenso de la FEVD según la RM y aumento de la duración del QRS en el electrocardiograma como factores de riesgo independientes de empeoramiento de la capacidad funcional, descenso de la función del VD en el momento inicial y ausencia de mejoría funcional del VD después de reemplazar quirúrgicamente la VP por IP en adultos con TF.[134-140]

Se han detectado arritmias auriculares, que comprenden la disfunción del nódulo sinusal, aleteo auricular y fibrilación auricular, en hasta el 20 al 30% de los pacientes sometidos a reparación y se correlacionan con la presencia de una cicatriz antigua, cirugías previas, hipertensión sistémica, aumento de tamaño de las aurículas o anomalías hemodinámicas compatibles con la disfunción ventricular.[141] Con frecuencia se recomienda la intervención en el momento agudo, en especial con disfunción ventricular o auricular asociada. La eficacia del control del aleteo auricular, a menudo recurrente o incesante, es igual si se obtiene con ablación mediante radiofrecuencia en comparación con el tratamiento médico más eficaz, y las estrategias se combinan con frecuencia. Se diagnostica un bloqueo cardíaco completo de inicio tardío con una incidencia del 4% después de una media de seguimiento de 20 años. El factor de riesgo más potente para el desarrollo de un bloqueo cardíaco completo es la presencia de bloqueo cardíaco completo en el perioperatorio en el momento de la reparación quirúrgica.

Aunque se ha propuesto la sustitución valvular pulmonar como una opción terapéutica en los pacientes sintomáticos, varios investigadores han observado que es posible que no se obtenga la recuperación funcional adecuada del VD si se pone una válvula pulmonar en pacientes con dilatación y disfunción graves de ese ventrículo.[139] Esas observaciones han hecho que varios centros propongan la sustitución valvular pulmonar antes de que comiencen los síntomas, para preservar la mecánica del VD. No obstante, persiste la incertidumbre sobre el momento óptimo de la intervención. Una investigación reciente indica que, aunque la IP es la fuente principal de sobrecarga de volumen crónica del VD en esos pacientes y se correlaciona estrechamente con el tamaño del VD, los resultados adversos clínicos mayores en adultos con TF e IP (entre los que se encuentra la muerte, arritmias ventriculares de grado alto e insuficiencia cardíaca) se relacionan principalmente con los efectos de la IP en el miocardio del VD: dilatación y disfunción medidas mediante las puntuaciones Z del volumen telesistólico y diastólico y el aumento de la fibrosis miocárdica.[137-140,142] Hasta que esos factores predictivos se definan claramente, recomendamos monitorización a todos los pacientes con TF e IP con RM seriadas para evaluar los volúmenes anterógrado y regurgitante del VD, la función y la cicatrización ventricular y la presencia de otras anomalías anatómicas. Esta monitorización debe combinarse con la evaluación de la capacidad funcional (prueba de ejercicio cardiopulmonar) y ECG, así como parámetros del ritmo, para acumular datos predictivos con la potencia suficiente.

Recientemente se han desarrollado algunas válvulas en investigación, como la válvula cardíaca transcatéter Edwards Sapien y las válvulas pulmonares percutáneas aprobadas por la FDA, como la válvula pulmonar transcatéter Melody. El sistema Melody utiliza valvas de una bioválvula protésica (vena yugular bovina) montadas en una endoprótesis de iridioplatino Cheatham expandible con balón, introducida a través de un sistema de 22 Fr utilizando una vaina de liberación de balón sobre balón de 22 × 4 cm.[143,144] Por su parte, para la válvula cardíaca Edwards Sapien se utilizan valvas de pericardio de tres capas cosidas dentro de una endoprótesis de acero inoxidable de 14 mm, de manera que dos tercios de la endoprótesis se cubren con un manguito de tejido y se introduce a través de una vaina de 24 o 26 Fr. Se comercializa en diámetros de 23 a 26 mm y se expande sobre un balón de alta presión de 23 × 3 cm o 26 × 3 cm.

Hasta la fecha, los estudios de implantación transcatéter de una válvula pulmonar se han centrado principalmente en la válvula Melody, demostrando tasas altas de éxito del procedimiento en centros con experiencia, con mejoría alentadora de la función valvular a corto plazo, de los índices de función del VD y del VI y de la capacidad funcional del paciente. Se espera que el seguimiento a más largo plazo permita aclarar mejor los riesgos y beneficios de esta técnica, ya que se aplica cada vez con mayor frecuencia en las CC. El uso humanitario aprobado actualmente para la válvula Melody está limitado a su implantación en conductos regurgitantes con diámetros relativamente definibles. La extrapolación del uso compasivo de esta técnica a otras posiciones en el flujo de salida más grandes y menos definibles, así como el empleo en el lado izquierdo del corazón, ha sido escasa pero alentadora.

Después de la reparación quirúrgica de la TF, la incidencia de recurrencia u obstrucción residual a cualquier nivel del flujo de salida del VD puede llegar al 25%. En adultos, la utilización de la dilatación con balón y la implantación de endoprótesis con balón como tratamiento principal del estrechamiento nativo o postoperatorio del TSVD, con o sin utilización de un conducto u homoinjerto, y en la vasculatura pulmonar proximal y distal tienen tasas de éxito parecidas a las observadas en niños. Las dilataciones de la arteria pulmonar y del TSVD son los procedimientos intervencionistas realizados en nuestro laboratorio de hemodinámica con mayor frecuencia (fig. 42-8). Una estrategia que combine dilataciones con balones de presión baja o alta puede alcanzar

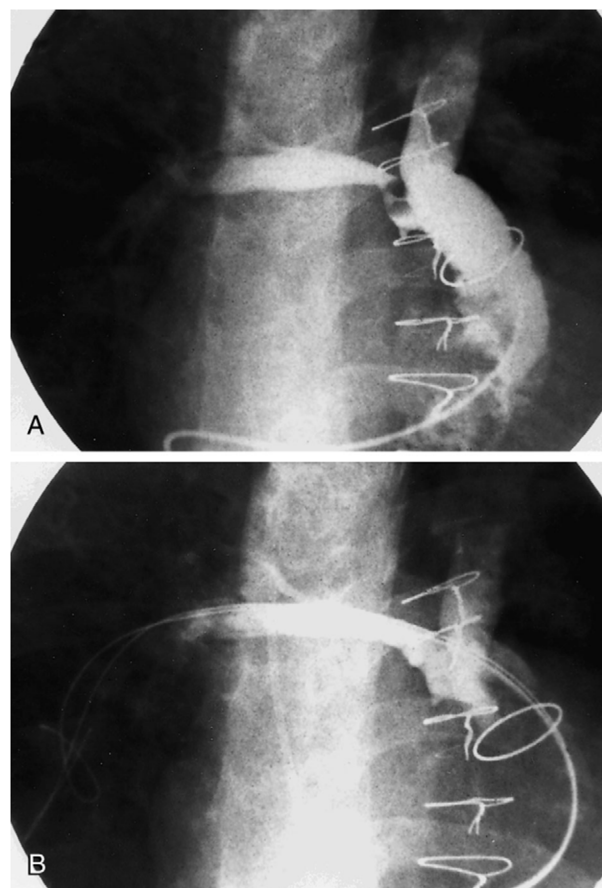


FIGURA 42-8 Dilatación con balón de alta presión de una estenosis postoperatoria de la zona proximal de la arteria pulmonar derecha **(A),** que elimina el gradiente; aumento del calibre angiográfico de los vasos **(B)** y resolución del desequilibrio del flujo en la gammagrafía pulmonar.

un éxito del procedimiento hasta del 75% en el alivio de la obstrucción de las arterias pulmonares periféricas, definido como un incremento del 50% o más respecto al diámetro del vaso previo a la dilatación, un incremento mayor del 20% del flujo hacia el pulmón afectado o un descenso mayor del 20% en el índice de presión sistólica en VD/aorta.[145] La dilatación de los vasos que presentan acodamientos o una retracción significativa (rama proximal de las arterias pulmonares) puede mejorar si se implantan endoprótesis intraluminales, con una tasa de éxito del procedimiento inicial mayor del 90%.[146] La implantación de endoprótesis dentro de homoinjertos o conductos en válvulas estenóticas debe frenarse ante la posibilidad de que aumente la insuficiencia valvular pulmonar. Pueden presentarse complicaciones como rotura del conducto o vaso, la formación de un aneurisma o el desarrollo de edema por la reperfusión con flujo alto, y se han correlacionado en ocasiones muy poco frecuentes (incidencia < 1% de cada una de ellas) con balones de un tamaño excesivo, en especial en conductos u homoinjertos calcificados y con una presión media en arterias pulmonares de 40 mmHg o mayor después del procedimiento. La dilatación con balón o la implantación de endoprótesis sigue siendo el procedimiento de elección en estos pacientes cuando no se necesite una cirugía adicional y cuando la obstrucción se sitúe a la altura del tronco pulmonar o más allá.

Hemos ampliado esas técnicas de dilatación a los pacientes adultos con estenosis aislada periférica de una arteria pulmonar o hipertensión pulmonar tromboembólica distal crónica adquirida (fig. 42-9).[147] La mayoría de los pacientes estaban intensamente debilitados y fueron derivados para su evaluación para un trasplante de pulmón. La complicación encontrada con mayor frecuencia fue el desarrollo precoz de un edema de pulmón transitorio por la reperfusión en segmentos del pulmón en los que se haya restaurado el flujo sanguíneo pulmonar después de la dilatación. Después de 3 o 4 años de seguimiento, los supervivientes muestran mejoría de la tolerancia al ejercicio.

En adultos con TF se han utilizado espirales para embolización, dispositivos de oclusión vascular y endoprótesis cubiertas para eliminar las derivaciones residuales en la zona central de la aorta o derivaciones entre arterias sistémicas y arterias pulmonares o vasos colaterales duplicados entre aorta y arteria pulmonar.

RECOMENDACIONES

El adulto con TF reparada tiene unas posibilidades excelentes de alcanzar una supervivencia prolongada. Los riesgos a largo plazo comprenden el desarrollo de: 1) obstrucción central o periférica en el tracto de salida del VD; 2) IP; 3) dilatación y cicatrización en el VD; 4) cortocircuito residual a nivel del tabique, cortocircuito aortopulmonar o colaterales; 5) anomalías de la conducción con posible bloqueo cardíaco; 6) arritmias auriculares; 7) arritmias ventriculares, y 8) muerte súbita. Los pacientes deben acudir a una entrevista con exploración física cada año, pulsioximetría y ECG, y prueba de esfuerzo periódica con determinación de los parámetros de intercambio de gases. Recomendamos la monitorización ambulatoria mediante ECG durante 24 h cada 2 a 3 años, y ecocardiografía o RM cada 3 a 5 años e incluso con mayor frecuencia si se demuestran anomalías anatómicas, arrítmicas o funcionales. El aumento de la duración del QRS, el descenso de la capacidad funcional, el aumento de los volúmenes telesistólico y telediastólico del VD y el descenso de las fracciones de eyección del VD y el VI en la RM y la ecocardiografía parecen elevar el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, y ponen en marcha la intervención cuando sea viable. Consideramos que la dilatación con balón o la implantación de endoprótesis son los procedimientos de elección para mejorar la obstrucción en el tracto de salida, mientras que la embolización transcatéter es el procedimiento de elección para eliminar el cortocircuito residual y los vasos sobrantes cuando no se necesite una cirugía adicional. Aún desconocemos la importancia de la implantación percutánea de la válvula pulmonar en comparación con la sustitución valvular quirúrgica y la remodelación del VD, pero los resultados son alentadores y las expectativas son altas en los centros con la experiencia adecuada. Aunque el estudio electrofisiológico (EPS) puede hacer destacar a las poblaciones de riesgo más alto de MSC, todavía no es práctico aplicar de forma generalizada el EPS a toda la población adulta con TF, dada la frecuencia global relativamente baja de MSC. La utilización de escalas de riesgo derivadas tanto de la experiencia clínica como de estudios multicéntricos parece facilitar la utilización adecuada de un desfibrilador automático implantable (DAI) como prevención primaria y secundaria en esta población.

Conducto o *ductus* arterioso permeable

El conducto arterioso conecta la aorta descendente y la unión de las arterias pulmonares principal e izquierda. Se mantiene permeable en aproximadamente el 0,07% de los nacidos vivos, lo que representa el 5 al 10% de todos los casos de CC. Anatómicamente, la forma y el tamaño del conducto varían y puede estar calcificado o aneurismático. La diferencia en la resistencia vascular relativa y la restricción física del conducto determinan el grado y el tipo de cortocircuito intravascular, pero normalmente es izquierda-derecha (fig. 42-10). El conducto arterioso permeable en los adultos es habitualmente asintomático, si bien puede producir síntomas debidos al aumento de la carga de volumen en el VI. El diagnóstico debe sospecharse en caso de un soplo continuo en la unión borde esternal superior-subclavicular en el lado izquierdo. La intervención que cierra un conducto arterioso permeable (CAP) está indicada cuando se sospecha que el cortocircuito es importante y no se encuentra otra explicación para el aumento de tamaño o la disfunción del VI.[7]

La endocarditis sigue siendo un riesgo constante (0,5 a 1% por año), si bien es discutible en la era moderna de profilaxis antibiótica de la EBS. El riesgo de desarrollar la disfunción del VI aumenta con la edad y, aunque el cierre quirúrgico en la primera infancia es seguro y relativamente sencillo, se necesita anestesia general, una toracotomía y recuperación postoperatoria. En los adultos, el cierre quirúrgico puede ser más complicado debido a las características anatómicas del conducto permeable, que incluyen la calcificación, la friabilidad y la dilatación aneurismática, y también a la mayor incidencia de enfermedades asociadas en varios órganos y sistemas.

Portsman et al. diseñaron el abordaje transarterial con un dispositivo transcatéter del CAP.[148] Actualmente, los dispositivos más utilizados para la oclusión transcatéter del CAP son el Amplatzer PDA Occluder y las

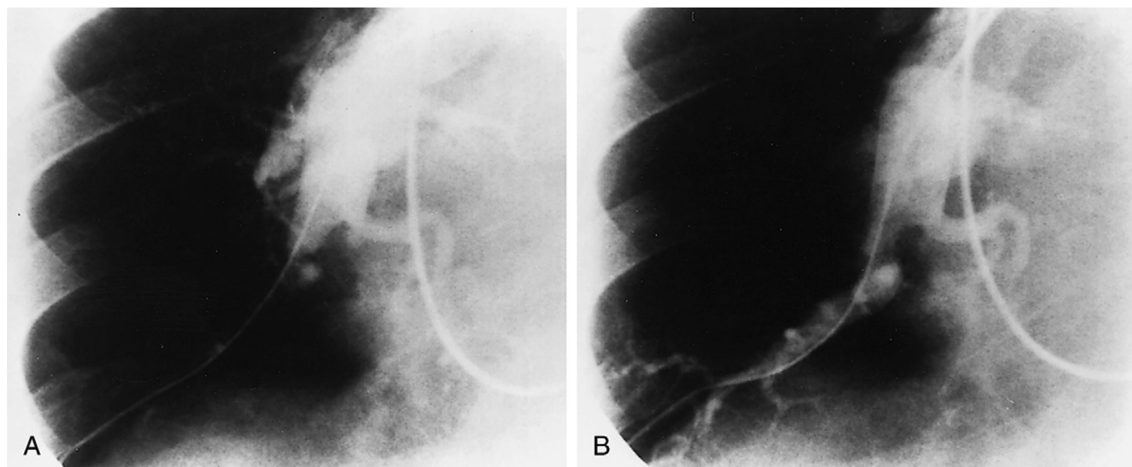


FIGURA 42-9 Vaso segmentario del lóbulo inferior derecho antes **(A)** y después **(B)** de la dilatación con un balón de 7 mm. La presión central media en la arteria pulmonar cayó desde 60 a 40 mmHg. El edema de reperfusión pulmonar se reconoció 15 min después de la dilatación.

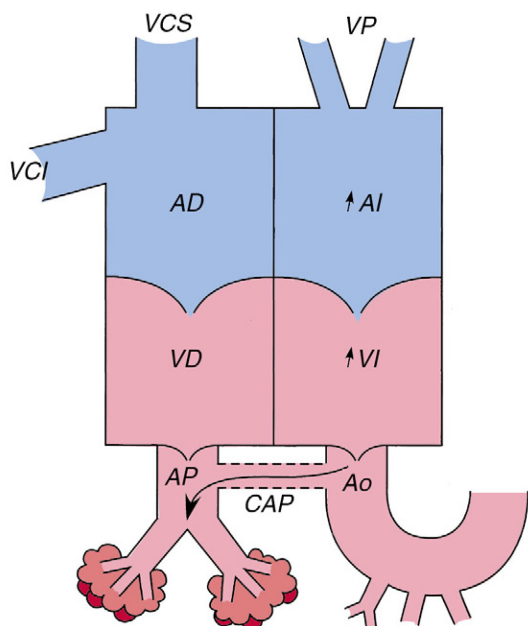


FIGURA 42-10 Fisiología del conducto arterioso permeable *(CAP)*. El cortocircuito intravascular está regido por la resistencia relativa del lecho arterial pulmonar respecto al sistémico. Salvo cuando existe enfermedad vascular pulmonar, el flujo va de izquierda a derecha con aumento de tamaño de las cámaras izquierdas. *AD,* aurícula derecha; *AI,* aurícula izquierda; *Ao,* aorta; *AP,* arteria pulmonar; *VCI,* vena cava inferior; *VCS,* vena cava superior; *VD,* ventrículo derecho; *VI,* ventrículo izquierdo.

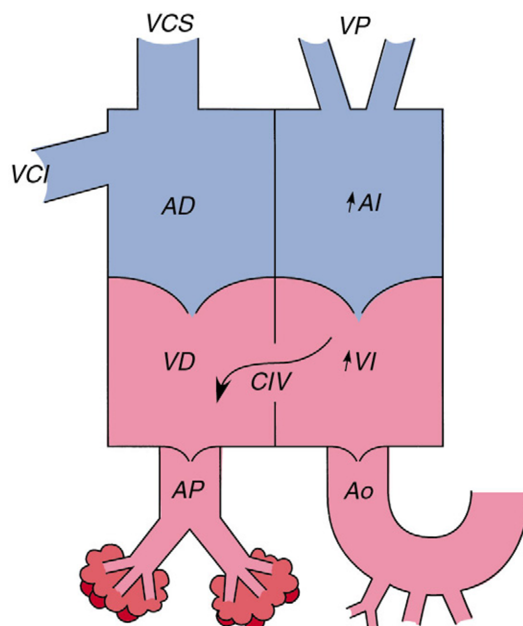


FIGURA 42-11 Fisiología de la comunicación interventricular *(CIV)* ventral. El cortocircuito intracardíaco está regido por la resistencia relativa a la contracción ventricular y no tanto por el llenado ventricular. Salvo si existe un compromiso significativo de la función ventricular derecha o hipertensión pulmonar grave o enfermedad vascular, el flujo va de izquierda a derecha con aumento de tamaño de las cámaras izquierdas. *AD,* aurícula derecha; *AI,* aurícula izquierda; *Ao,* aorta; *AP,* arteria pulmonar; *VCI,* vena cava inferior; *VCS,* vena cava superior; *VD,* ventrículo derecho; *VI,* ventrículo izquierdo.

espirales de embolización, con un éxito prácticamente total del cierre del CAP con un dispositivo u otro.[149] El bajo coste y la facilidad y eficacia de la oclusión hacen que las espirales de embolización sean el dispositivo ideal para el cierre de los CAP.[150-153] Solemos emplear espirales (únicas o múltiples, estándar, liberación controlada o modeladas) para CAP con un diámetro mínimo menor de 2 o 3 mm y Amplatzer PDA Occluders en los que tienen un diámetro mínimo de 3 mm o más.

En nuestro servicio clínico, cerramos un CAP audible con aumento de tamaño o disfunción concomitantes del VI mediante un abordaje transcatéter y los pacientes no abandonan el laboratorio de hemodinámica mientras muestren signos de flujo residual en el conducto. Después del cierre con un dispositivo, las precauciones frente a la endocarditis bacteriana se mantienen durante 6 meses.

RECOMENDACIONES

A pesar de que los riesgos de endocarditis bacteriana no están claros en la era antimicrobiana actual, recomendamos la oclusión del CAP transcatéter mediante embolización con espirales (CAP < 3 mm diámetro) o con Amplatzer PDA Occluders (≥ 3 mm diámetro) en adultos con CAP audible asociado a disfunción o aumento de tamaño del VI.

Comunicación interventricular

La CIV aislada es el defecto congénito más frecuente en la infancia, pero es mucho menos frecuente en adultos como consecuencia del cierre espontáneo o quirúrgico durante la primera o la segunda infancias. La clasificación anatómica se basa en la localización del tabique e incluye la CIV perimembranosa, subpulmonar, tipo canal AV y muscular. La naturaleza y grado de el cortocircuito intracardíaco depende de la diferencia relativa de presión, la distensibilidad de la cámara ventricular y la capacitancia y restricción anatómica de la CIV (fig. 42-11). Se recomienda cerrar la CIV para aliviar síntomas como la disnea y la incapacidad de hacer ejercicio cuando se acompañan de un flujo sanguíneo pulmonar excesivo, normalmente con una relación entre flujo sanguíneo pulmonar/sistémico mayor de 1,5 a 2, y con una carga de volumen del VI en ausencia de una resistencia vascular pulmonar excesiva, normalmente menor de 7 u 8 unidades Wood/m^2 o 280 a 430 dinas/s/cm^{-5} sin reactividad a los vasodilatadores pulmonares. También valoramos el cierre de una CIV con una relación de flujo pulmonar/sistémico menor de 1,5 a 2 si hay insuficiencia del VI. Se ha descrito el cierre espontáneo de defectos diminutos o pequeños incluso bien entrada la edad adulta, y recomendamos entrevistar y realizar una exploración física cada 2 años a los adultos con CIV persistente no hemodinámicamente significativa, con ecocardiografía cada 3 años para descartar el desarrollo de insuficiencia aórtica, arritmia y posible EBS. El flujo o la presión excesivos entrando en la vasculatura pulmonar pueden contribuir como factor desencadenante adicional del desarrollo de hipertensión pulmonar y la posible inversión del cortocircuito, cianosis y secuelas de la enfermedad de Eisenmenger.

Hemos aplicado técnicas de cierre transcatéter para el tratamiento de la CIV congénita, residual en el postoperatorio y adquirida emplean dispositivos de doble paraguas aprobados por la FDA, intentando eliminar la necesidad de la reparación quirúrgica o reducir sus riesgos y complejidad.[81,154,155] Hasta la fecha, la mayoría de los cierres se han efectuado en pacientes con CIV muscular distante anatómicamente de la válvula aórtica, y no la forma perimembranosa congénita que se encuentra con mayor frecuencia o en casos de rotura del tabique ventricular después de un infarto de miocardio (IM).

La técnica de cierre transcatéter requiere una gran experiencia del cirujano para reducir la morbilidad del procedimiento, y es uno de los procedimientos intervencionistas con catéter técnicamente más exigentes que se realizan en nuestro laboratorio (fig. 42-12). Normalmente, se introduce una guía desde un abordaje transeptal en la aurícula y el ventrículo izquierdos y a través de la CIV, y en ocasiones se utiliza un abordaje arterial retrógrado, en especial en pacientes con TF con defectos residuales en el borde del parche en el postoperatorio. El abordaje ventricular izquierda-derecha facilita el paso del catéter de flotación con balón a través de la porción más ancha del defecto; la guía se atrapa y se libera desde la vena femoral contralateral o desde una vena yugular, dependiendo de la localización del defecto. El tamaño de

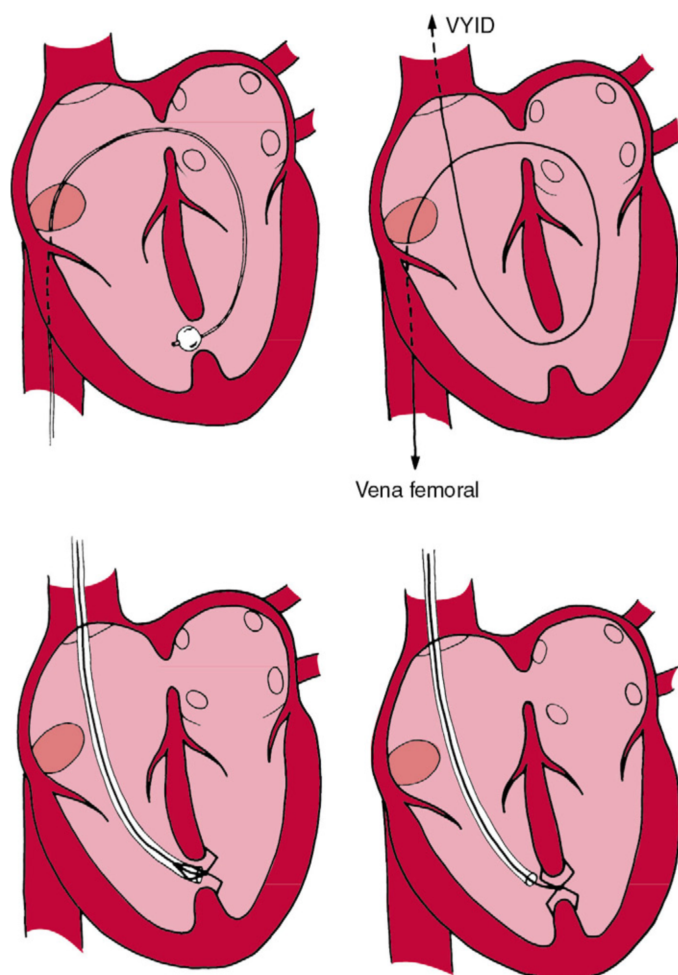


FIGURA 42-12 Técnica transcatéter para el cierre de la comunicación interventricular ventral. *VYID,* vena yugular interna derecha.

estiramiento del balón en la porción central del defecto facilita elegir el tamaño del dispositivo. Una vaina guía curvada sigue a la guía a través del lado derecho o izquierdo del corazón a través del canal central del defecto y se libera un sistema de dispositivo de forma parecida a la técnica descrita para el cierre de la CIA. La vaina guía atraviesa con frecuencia el tabique intraventricular en un ángulo agudo, lo que dificulta la confirmación radioscópica de la posición de las ramas durante su despliegue. La utilización de la ETE facilita en gran medida la colocación apropiada de las ramas del dispositivo y hace posible el éxito del cierre del defecto.

Se ha publicado una revisión muy rigurosa de los resultados del cierre de un CIV muscular transcatéter durante el procedimiento y a corto y medio plazo con dispositivos de doble paraguas en 170 pacientes con lesiones muy complejas y riesgo muy alto, utilizando escalas de evaluación de resultados y de efectos adversos predefinidas.[156] El éxito del procedimiento fue alto, con implantación satisfactoria en el 99% de los pacientes y mejoría intensa acompañante de la escala de gravedad clínica. La posibilidad de reacciones adversas relacionadas con el dispositivo fue considerable, y se presentaron en el 20% de los casos. Es necesario asesorar convenientemente a los pacientes y a sus familias.

Rotura del tabique ventricular después de un infarto de miocardio

Aunque los avances quirúrgicos han mejorado muchísimo la supervivencia a corto y medio plazo de los adultos con rotura del tabique ventricular (RTV) después de un IM, el riesgo operatorio sigue siendo alto y puede complicarse por la localización de la RTV, la presencia de disfunción del VD o VI, fracaso de varios órganos y sistemas, enfermedades médicas asociadas o intento previo de una cirugía de reparación fallida. Desde febrero de 1990, hemos usado dispositivos de cierre de doble paraguas (más recientemente, cardioSEAL y cardioSEAL-STARFlex, aunque solo el dispositivo cardioSEAL está aprobado en algunas indicaciones) para intentar limitar la RTV después de un IM. La RTV aguda primaria forma normalmente un tracto serpentiginoso con un «lago» necrótico amplio (18 a 21 mm) dentro del tabique. Los defectos más perfectamente desarrollados y los defectos de dehiscencia del borde del parche en el postoperatorio variaron entre 8 y 25 mm con el estiramiento máximo del balón (fig. 42-13). Hasta la fecha, no hemos encontrado ningún defecto que no fuese susceptible, por su anatomía o por el procedimiento, de recibir la implantación de un dispositivo, aunque las tasas de éxito varían mucho en función de la técnica y de los dispositivos utilizados. La experiencia monocéntrica del cierre transcatéter de una RTV post-IM sigue siendo esporádica, aunque alentadora. Esperamos que se realicen estudios en el futuro sobre una estrategia más agresiva transcatéter-cirugía combinada con dispositivos más grandes y colaboración más estrecha entre médicos y cirujanos, con el objetivo de ofrecer una mejoría prolongada para aquellos pacientes considerados de riesgo quirúrgico extremo.

Cierre del defecto perimembranoso ventral del tabique

La utilización de dispositivos de membrana en investigación AGA Amplatzer diseñados específicamente para el cierre de la CIV perimembranosa se ha diseñado en estudios tanto mono- como multicéntricos. La experiencia es escasa y las indicaciones para su uso no están claras; además, las reacciones adversas aún no se han definido claramente y existen dudas especialmente sobre el desarrollo del bloqueo cardíaco completo y la insuficiencia valvular semilunar o AV. Por tanto, es necesario continuar los estudios.[157,158]

RECOMENDACIONES

El cierre con dispositivo transcatéter de una CIV nativa o residual después de la cirugía anatómicamente distante de la válvula aórtica, empleando en especial dispositivos cardioSEAL de doble paraguas, ha reducido la necesidad de cirugía y también la morbilidad operatoria en muchos pacientes con defectos complejos. En estos momentos, hasta que se disponga de dispositivos más grandes, el cierre de una RTV después de un IM parece más satisfactorio cuando se organiza a través de un equipo médico-quirúrgico combinado que utilice una estrategia de reparación quirúrgica primaria rápida seguida por el cierre mediante dispositivo transcatéter de un defecto residual cuando fuese necesario. Debido a la exigencia técnica de estos procedimientos, el cierre de la CIV y de la RTV post-IM mediante dispositivo transcatéter es un procedimiento restringido a pocos centros.

Defectos residuales, colaterales y fenestraciones en el postoperatorio

La embolización con espirales y dispositivos de oclusión se ha utilizado en adultos y niños con riesgo quirúrgico alto o prohibitivo, para eliminar con éxito: 1) cortocircuitos o colaterales residuales en la aorta central o arteria sistémica-arteria pulmonar; 2) cortocircuitos o colaterales venosa sistémica-arteria pulmonar o pulmonar-venosa; 3) comunicaciones del rodete interauricular o fenestraciones de Fontan yatrógena; 4) conexiones izquierdas de la VCS o inferior con la AI; 5) fístulas en una arteria coronaria;[159] 6) malformaciones arteriovenosas sistémicas y pulmonares, y 7) fugas paravalvulares (fig. 42-14).

Al reconocerse cada vez más casos de dependencia cruzada entre episodios e intervenciones en jóvenes y en personas más mayores, se ha diseñado una colaboración mayor para el tratamiento, la investigación y el registro de resultados entre los profesionales que atienden a pacientes de todas las edades con CC. Este cambio en el entorno ha conducido hasta una edad moderna y exitosa de innovaciones que engloban la fisiología, la anatomía patológica y las intervenciones tanto médicas como mecánicas con una aplicación más extensa de la evaluación de los resultados y la calidad. A medida que la atención de las CC en los adultos se consolida como una subespecialidad médica con su propia certificación y sus credenciales, ha demostrado ser una práctica tanto necesaria como bienvenida por todos aquellos involucrados en la atención de tales pacientes.

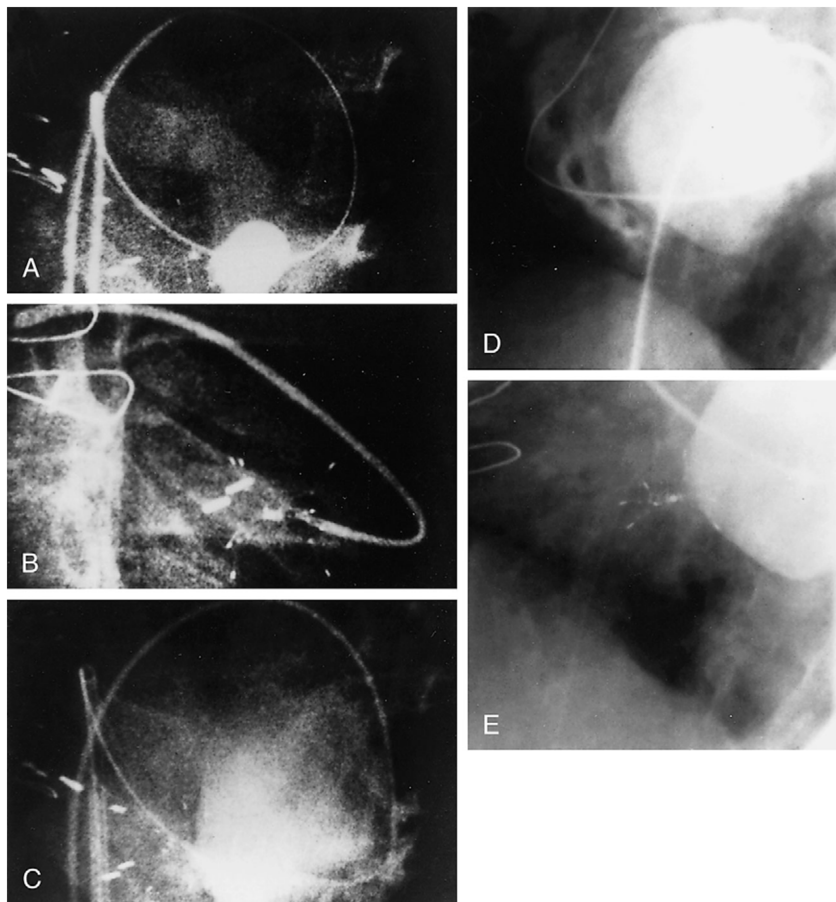


FIGURA 42-13 Determinación del calibre de estiramiento del balón **(A)** en la porción necrótica central de un defecto residual postoperatorio del borde de un parche después de la reparación quirúrgica primaria de la rotura del tabique ventricular (RTV) después de un infarto de miocardio (IM) en un paciente que requería soporte mecánico inótropo. El despliegue transeptal de un oclusor en concha **(B)** provoca el descenso agudo poco importante del cortocircuito angiográfico **(C),** pero el paciente mejora mucho hasta síntomas de clase II de la New York Heart Association. El flujo del cortocircuito **(D)** se puede eliminar por completo **(E)** en algunos pacientes con cortocircuito residual en el postoperatorio después de la RTV después de un IM.

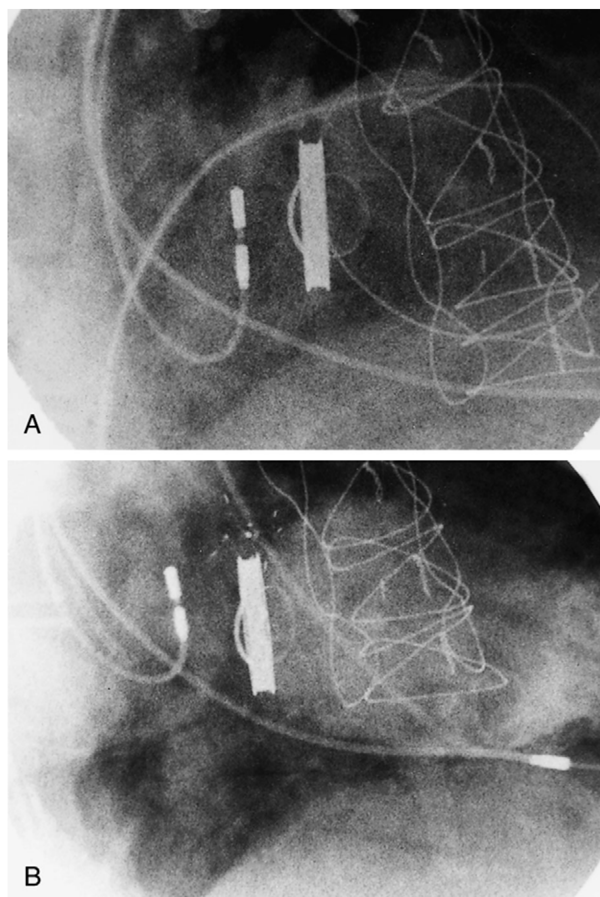


FIGURA 42-14 **A.** La insuficiencia paravalvular mitral provoca hipertensión en la aurícula izquierda y disnea. **B.** Se elimina después de poner un dispositivo de oclusión, con resolución de los síntomas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation* 2007;115:163-172.
2. Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, et al. Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1170-1175.
3. Gatzoulis MA, Hechter S, Siu SC, et al. Outpatient clinics for adults with congenital heart disease: increasing workload and evolving patterns of referral. *Heart* 1999;81:57.
4. Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Pilote L, Rahme E, Marelli AJ. Hospital readmissions in children with congenital heart disease: a population-based study. *Am Heart J* 2008;155:577-584.
5. Gurvitz MZ, Inkelas M, Lee M, et al. Changes in hospitalization patterns among patients with congenital heart disease during the transition from adolescence to adulthood. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:875-882.
6. Landzberg MJ, Murphy DJ Jr, Davidson WR, et al. Task force 4: organization of delivery systems of adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1187-1193.
7. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation* 2008;118:e714-e833.
8. Morris CD, Reller MD, Menashe VD. Thirty-year incidence of infective endocarditis after surgery for congenital heart defect. *JAMA* 1998;279:599.
9. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;96:200.
10. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998;98:2936.
11. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci and HACEK microorganisms. American Heart Association. *JAMA* 1995;274:1706.
12. Thilen U, Astrom-Olsson K. Does the risk of infective endarteritis justify routine patent ductus arteriosus closure? *Eur Heart J* 1997;18:503.
13. Hoffman JI, Rudolph AM, Heymann MA. Pulmonary vascular disease with congenital heart lesions: pathologic features and causes. *Circulation* 1981;64:878.
14. Wood P. The Eisenmenger syndrome. *Br Med J* 1958;2:701, 755.
15. Pineda CJ, Guerra J, Weisman MH, et al. The skeletal manifestations of clubbing: a study in patients with cyanotic congenital heart disease and hypertrophic osteoarthropathy. *Semin Arth Rheum* 1985;4:263.
16. Rosove MH, Perloff JK, Hocking WG, et al. Chronic hypoxaemia and decompensated erythrocytosis in cyanotic congenital heart disease. *Lancet* 1986;2:313.
17. Lindercamp O, Klose HJ, Betke K, et al. Increased blood viscosity in patients with cyanotic congenital heart disease and iron deficiency. *J Pediatrics* 1979;95:567.
18. Perloff JK, Rosove MH, Child JS, et al. Adults with cyanotic congenital heart disease: hematologic management. *Ann Intern Med* 1988;109:406.
19. Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, et al. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:356-365.
20. Tay EL, Peset A, Papaphylactou M, et al. Replacement therapy for iron deficiency improves exercise capacity and quality of life in patients with cyanotic congenital heart disease and/or the Eisenmenger syndrome. *Int J Cardiol* 2011;151:307-312.
21. Flanagan MF, Hourihan M, Keane JF. Incidence of renal dysfunction in adults with cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1991;68:403.
22. Graham TP. Ventricular performance in adults after operation for congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1991;68:403.
23. Driscoll DJ, Staats BA, Heise CT, et al. Functional single ventricle: cardiorespiratory response to exercise. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:337.
24. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disase: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 2005;112:828-835.
25. Ammash N, Warnes CA. Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1991;28:768.
26. Aram DM, Ekelman BL, Ben-Shachar G, et al. Intelligence and hypoxemia in children with congenital heart disease: fact or artifact. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:889.
27. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114(1):48-54.
28. Bowyer JJ, Busst CM, Denison DM, et al. Effect of long term oxygen treatment at home in children with pulmonary vascular disease. *Br Heart J* 1986;55:385.
29. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99:1858.
30. McLaughlin VV, Genthner De, Panell MM, et al. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: a case series. *Ann Intern Med* 1999;130:740.
31. Fernandes S, Lang P, Benisty J, et al. Prostacyclin therapy in the adolescent/adult with Eisenmenger syndrome. *Circulation* 1999;100:I-670.
32. Benisty J, Graydon-Baker E, Fernandes S, Pearson D, Landzberg M. Domiciliary inhaled nitric oxide therapy for secondary pulmonary hypertension. *Circulation*1999;100, , I-240-241.
33. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48-54.
34. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010;121:20-25.
35. Landzberg MJ, Morrison BJ, Pass RH, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition in adults with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1995:377A.
36. Harinck E, Hutter PA, Hoorntje TM, et al. Air travel and adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1996;93:272.
37. Broberg CS, Uebing A, Cuomo L, et al. Adult patients with Eisenmenger syndrome report flying safely on commercial airlines. *Heart* 2007;93:1599-1603.
38. Connolly HM, Grogan M, Warnes CA. Pregnancy among women with congenitally corrected transposition of great arteries. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1692.
39. Connolly HM, Warnes CA. Ebstein's anomaly: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1194.
40. Tobler D, Fernandes SM, Wald RM, et al. Pregnancy outcomes in women with transposition of the great arteries and arterial switch operation. *Am J Cardiol* 2010;106:417-420.
41. Siu SC, Sermer M, Harrison DA, et al. Risk and predictors for pregnancy-related complications in women with heart disease. *Circulation* 1997;96:2789.
42. Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, et al. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation* 2006;113:517-524.
43. Drenthen W, Boersma E, Balci A, et al. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2010;31:2124-2132.
44. Presbitero P, Somerville J, Stone S, et al. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1994;89:2673.
45. Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009;30:256-265.
46. Lui GK, Silversides CK, Khairy P, et al. Heart rate response during exercise and pregnancy outcome in women with congenital heart disease. *Circulation* 2011;123:242-248.
47. Warner MA, Lunn RJ, O'Leary PW, et al. Outcomes of noncardiac surgical procedures in children and adults with congenital heart disease. Mayo Perioperative Outcomes Group. *Mayo Clin Proc* 1998;73:728.
48. Ammash NM, Connolly HM, Abel MD, et al. Noncardiac surgery in Eisenmenger syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2222.
49. Laishley RS, Burrows FA, Lerman J, Roy WL. Effect of anesthetic induction regimens on oxygen saturation in cyanotic congenital heart disease. *Anesthesiology* 1986;65:673-677.
50. Baum VC, Perloff JK. Anesthetic implications of adults with congenital heart disease. *Anesth Analg* 1993;76:1342-1358.
51. Walsh EP, Cecchin F. Arrhythmias in adult patients with congenital heart disease. *Circulation* 2007;115:534-545.
52. Alexander ME, Walsh EP, Saul JP, et al. Value of programmed ventricular stimulation in patients with congenital heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1033.
53. Triedman JK, Bergau DM, Saul JP, et al. Efficacy of radiofrequency ablation for control of intraatrial reentrant tachycardia in patients with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1032.
54. Theodoro DA, Danielson GK, Porter CJ, et al. Right-sided maze procedure for right atrial arrhythmias in congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 1998;65:149.
55. Swan L, Hillis WS. Exercise prescription in adults with congenital heart disease: a long way to go. *Heart* 2000;83:685.
56. Giardini A, Specchia S, Berton E, et al. Strong and independent prognostic value of peak circulatory power in adults with congenital heart disease. *Am Heart J* 2007;154:441-447.
57. Dimopoulos K, Okonko DO, Diller GP, et al. Abnormal ventilatory response to exercise in adults with congenital heart disease relates to cyanosis and predicts survival. *Circulation* 2006;113:2796-2802.
58. Giardini A, Hager A, Pace Napoleone C, Picchio FM. Natural history of exercise capacity after the Fontan operation: a longitudinal study. *Ann Thorac Surg* 2008;85:818-821.
59. Fernandes SM, McElhinney DB, Khairy P, et al. Serial cardiopulmonary exercise testing in patients with previous Fontan surgery. *Pediatr Cardiol* 2010;31:175-180.
60. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439-1450.
61. Dracup K, Baker DW, Dunbar SB, et al. Management of heart failure II: Counseling, education and lifestyle modifications. *JAMA* 272;272:1442.
62. Longmuir PE, Tremblay MS, Goode RC. Postoperative exercise training develops normal levels of physical activity in a group of children following cardiac surgery. *Pediatr Cardiol* 1990;11:126.
63. Ruttenberg HD, Adams TD, Orsmond GS, et al. Effects of exercise training on aerobic fitness in children after open heart surgery. *Pediatr Cardiol* 1983;4:19.
64. Graham TP, Bricker JT, James FW, et al. Task Force 1: congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:845.
65. Davies RR, Russo MJ, Yang J, et al. Listing and transplanting adults with congenital heart disease. *Circulation* 2011;123:759-767.
66. McGlothlin D, De Marco T. Transplantation in adults with congenital heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;53:312-323.
67. Everitt MD, Donaldson AE, Stehlik J, et al. Would access to device therapies improve transplant outcomes for adults with congenital heart disease? Analysis of the United Network for Organ Sharing (UNOS). *J Heart Lung Transplant* 2011;30:395-401.
68. Webb G, Gatzoulis MA. Atrial septal defects in the adult: recent progress and overview. *Circulation* 2006;114:1645-1653.
69. Feltdt RH, Co-Burn JP, Edwards SD, et al. Atrioventricular Septal Defects. In Adams FH, Emmanouilides GC, Reimenschneider TA editors. *Heart disease in infants, children and adolescents*, 5th ed., Baltimore, 1995, Williams & Wilkins, pp 704.
70. Martucci G, Landzberg M. Not just big kids: closing atrial septal defects in adults older than 60 years. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:83-84.
71. Murphy JG, Gersh BJ, McGoon MD, et al. Long-term outcome after surgical repair of isolated atrial septal defect: follow-up at 27 to 32 years. *N Engl J Med* 1990;323:1645.
72. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. A comparison of surgical and medical therapy for atrial septal defect in adults. *N Engl J Med* 1995;333:469.
73. Veldtman GR, Razack V, Siu S, et al. Right ventricular form and function after percutaneous atrial septal defect device closure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2108-2113.
74. Giardini A, Donti A, Formigari R, et al. Determinants of cardiopulmonary functional improvement after transcatheter atrial septal defect closure in asymptomatic adults. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1886-1891.
75. Brochu MC, Baril JF, Dore A, et al. Improvement in exercise capacity in asymptomatic and mildly symptomatic adults after atrial septal defect percutaneous closure. *Circulation* 2002;106:1821-1826.
76. Pastorek JS, Allen HD, Davis JT. Current outcomes of surgical closure of secundum atrial septal defect. *Am J Cardiol* 1994;74:75.
77. Hufnagel C, Gillespie J. Closure of intra-auricular septal defects. *Bull Georgetown Univ Med Center* 1959;4:137.
78. King TD, Thompson SL, Steiner C, et al. Secundum atrial septal defect-nonoperative closure during cardiac catheterization. *JAMA* 1976;235:2506.
79. Rashkind WJ. Interventional cardiac catheterization in congenital heart disease. *Int J Cardiol* 1985;7:1.
80. Lock JE, Rome JJ, Davis R, et al. Transcatheter closure of ventricular septal defects-experimental studies. *Circulation* 1989;779:1091.

81. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Study design of the CLOSURE I Trial: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of the STARFlex septal closure system versus best medical therapy in patients with stroke or transient ischemic attack due to presumed paradoxical embolism through a patent foramen ovale. *Stroke* 2010;41:2872-2883.
82. Hellenbrand WE, Fahey JT, McGowan FX, et al. Transesophageal echocardiographic guidance of transcatheter closure of atrial septal defect. *Am J Cardiol* 1990;66:207.
83. Latson LA, Benson LN, Hellenbrand WE, et al. Transcatheter closure of ASD-early results of multicenter trial of the Bard clamshell septal occluder [abstract]. *Circulation* 1991;84:II-544.
84. Du ZD, Hijazi ZM, Kleinman CS, Silverman NH, Larntx K, for the Amplatzer investigator. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multi-center non-randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;39:1836-1844.
85. Jones TK, Fagan TE, Zahn EM, Jacobson JL, Latson LA, for the HELEX Septal Occluder US Pivotal Study Investigators. US multicenter pivotal study of the HELEX Septal Occluder. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:322A.
86. Yong G, Khairy P, De Guise P. Pulmonary arterial hypertension in patients with transcatheter closure of secundum atrial septal defects: a longitudinal study. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:455-462.
87. Balint OH, Samman A, Haberer K. Outcomes in patients with pulmonary hypertension undergoing percutaneous atrial septal defect closure. *Heart* 2008;94:1189-1193.
88. Krumsdorf U, Ostermayer S, Billinger K, et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices in 1000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:302-309.
89. Amin Z, Hijzai ZM, Bass JL, et al. Erosion of Amplatzer septal occlusion device after closure of secundum atrial septal defects: review of registry of complications and recommendations to minimize future risk. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:496-502.
90. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-1451.
91. Homma S, Sacco RL, Di tullio MR, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002;105:2725-2731.
92. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebral events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-1746.
93. Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Giordan M, et al. Embolic implications of combined risk factors in patients with patent foramen ovale (the CARPE criteria): consideration for primary prevention closure? *J Interv Cardiol* 2009;22:398-403.
94. Kizer JR, Devereaux RB. Patent foramen ovale in young patients with unexplained stroke. *N Engl J Med* 2005;353:2361-2372.
95. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003;139:753-760.
96. Landzberg MJ, Sloss LJ, Faherty CE, et al. Orthodeoxia-platypnea due to intracardiac shunting-relief with transcatheter double umbrella closure. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995;36:247.
97. Garg P, Servoss SJ, Wu JC, et al. Lack of association between migraine headache and patent foramen ovale: results of a case-control study. *Circulation* 2010;121(12):1406-1412.
98. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008;117:1397-1404.
99. Wagner HR, Ellison RC, Keane JF, et al. Clinical course in aortic stenosis. *Circulation* 1977; 56(supp II):I-47.
100. Rosenfeld HM, Landzberg MJ, Perry SB, et al. Balloon aortic valvuloplasty in the young adult with congenital aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1994;73:1112.
101. Sandhu SK, Lloyd TR, Crowley DC, et al. Effectiveness of balloon valvuloplasty in the young adult with congenital aortic stenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995;36:122.
102. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-1607.
103. Wijesinghe N, Ye J, Rodés-Cabau J, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with bicuspid aortic valve stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1122-1125.
104. Nugent EW, Freedom RM, Nora JJ, et al. Clinical course in pulmonary stenosis. *Circulation* 1977;56(Suppl I):I-38.
105. Chen CR, Cheng TO, Huang T, et al. Percutaneous balloon valvuloplasty for pulmonic stenosis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 1996;335:21.
106. Earing MG, Connolly HM, Dearani JA, et al. Long-term follow-up of patients after surgical treatment for isolated pulmonary valve stenosis. *Mayo Clin Proc* 2005;80:871-876.
107. Connolly HM, Huston J 3rd, Brown RD Jr, et al. Intracranial aneurysms in patients with coarctation of the aorta: a prosepective magnetic resonance angiographic study of 100 patients. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1491-1499.
108. Brili S, Tousoulis D, Antoniades C, et al. Effects of ramipril on endothelial function and the expression of proinflammatory cytokines and adhesion molecules in young normotensive subjects with successfully repaired coarctation of aorta: a randomized cross-over study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:742-749.
109. Tyagi S, Arora R, Kaul UP, et al. Balloon angioplasty of native aortic coarctation of the aorta in adolescents and young adults. *Am Heart J* 1992;123:674.
110. Fawzy ME, Dunn B, Galal O, et al. Balloon coarctation and angioplasty in adolescents and adults: early and intermediate results. *Am Heart J* 1992;124:167.
111. McCrindle BW, Jones TK, Morrow WR, et al. Acute results of balloon angioplasty of native coarctation versus recurrent aortic obstruction are equivalent. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1810.
112. de Giovanni JV, Lip GY, Osman K, et al. Percutaneous balloon dilation of aortic coarctation in adults. *Am J Cardiol* 1996;77:435.
113. Fawzy ME, Sivanandam V, Galal O, et al. One- to ten-year follow-up results of balloon angioplasty of native coarctation of the aorta in adolescents and adults. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1534.
114. Shim D, Lloyd TR, Moorehead CP, et al. Comparison of hospital charges for balloon angioplasty and surgical repair in children with native coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol* 1997;79:1143.
115. Fawzy ME, Awad M, Hassan W, et al. Long-term outcome (up to 15 years) of balloon angioplasty of discrete native coarctation of the aorta in adolescents and adults. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1062-1067.
116. Suarez de Lezo J, Pan M, Romero M, et al. Percutaneous interventions on severe coarctation of the aorta: a 21-year experience. *Pediatr Cardiol* 2005;26:176-189.
117. Oliver JM, Gallego P, Gonzalez A, et al. Risk factors for aortic complications in adults with coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1641-1647.
118. Thanopoulos BV, Triposkiadis F, Margetakis A, Mullins CE. Long segment coarctation of the thoracic aorta: treatment with multiple balloon-expandable stent implantation. *Am Heart J* 1997;133:470.
119. Qureshi AM, McElhinney DB, Lock JE, et al. Acute and intermediate outcomes, and evaluation of injury to the aortic wall, as based on 15 years' experience of implanting stents to treat aortic coarctation. *Cardiol Young* 2007;17:307-318.
120. Holzer R, Qureshi S, Ghasemi A, et al. Stenting of aortic coarctation: acute, intermediate, and long-term results of a prospective multi-institutional registry: Congenital Cardiovascular Interventional Study Consortium (CCISC). *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76:553-563.
121. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, et al. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med* 1993;329:593.
122. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* 2000;356:975-981.
123. Rowe SA, Zahka KG, Manolio TA, et al. Lung function and pulmonary regurgitation limit exercise capacity in postoperative tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:461.
124. Hirsch JC, Mosca RS, Bove EL. Complete repair of tetralogy of Fallot in the neonate: results in the modern era. *Ann Surg* 2000;232:508-514.
125. Pigula FA, Khalil PN, Mayer JE, delNido PJ, Jonas RA. Repair of tetralogy of Fallot in neonates and young infants. *Circulation* 1999;100(Suppl II):157-161.
126. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, et al. Value of programmed ventricular stimulation after tetralogy of Fallot repair: a multicenter study. *Circulation* 2004;109:1994-2000.
127. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ. Implantable cardioverter-defibrillators in tetralogy of Fallot. *Circulation* 2008;117:363-370.
128. Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, et al. Long-term survival in patients with repair of Tetralogy of Fallot: 36 year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1374-1383.
129. D'Udekem Y, Ovaert C, Frandjean F, et al. Tetralogy of Fallot: transannular and right ventricular patching equally affect late functional status. *Circulation* 2000;102(Suppl III):116-122.
130. Geva T, Sandweiss BM, Gauvreau K, Lock JE, Powell AJ. Factors associated with impaired clinical status in long-term survivors of tetralogy of Fallot repair evaluated by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1068-1074.
131. Hausdorf G, Hinrichs C, Nienaber CA, Schark C, Keck EW. Left ventricular contractile state after surgical correction of tetralogy of Fallot: risk factors for late left ventricular dysfunction. *Pediatr Cardiol* 1990;11:61-68.
132. Kondo C, Nakazawa M, Kusakabe K, Momma K. Left ventricular dysfunction on exercise long-term after total repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 1995;92(Suppl II):250-255.
133. Niezen RA, Helbing WA, van Der Wall EE, et al. Left ventricular function in adults with mild pulmonary insufficiency late after Fallot repair. *Heart* 1999;82:697-703.
134. Davlouros PA, Kilner PJ, Hornung TS, et al. Right ventricular function in adults with repaired tetralogy of Fallot assessed with cardiovascular magnetic resonance imaging: detrimental role of right ventricular outflow aneurysms or akinesia and adverse right-to-left ventricular interaction. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2044-2052.
135. Therrien J, Siu SC, McLaughlin PR, et al. Pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of Fallot: are we operating too late? *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1670-1675.
136. Harrild DM, Berul CI, Cecchin F, et al. Pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot: impact on survival and ventricular tachycardia. *Circulation* 2009;119:445-451.
137. Knauth AL, Gauvreau K, Powell AJ, et al. Ventricular size and function assessed by cardiac MRI predict major adverse clinical outcomes late after tetralogy of Fallot repair. *Heart* 2008;94:211-216.
138. Meadows J, Powell AJ, Geva T, et al. Cardiac magnetic resonance imaging correlates of exercise capacity in patients with surgically repaired tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2007;100:1446-1450.
139. Geva T, Gauvreau K, Powell AJ, et al. Randomized trial of pulmonary valve replacement with and without right ventricular remodeling surgery. *Circulation* 2010;122:S201-S208.
140. Therrien J, Siu SC, McLaughlin PR, et al. Pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of fallot: are we operating too late? *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1670-1675.
141. Khairy P, Aboulhosn J, Gurvitz MZ. Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. *Circulation* 2010;122:868-875.
142. Babu-Narayan SV, Goktekin O, Moon JC, et al. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance of the systemic right ventricle in adults with previous atrial redirection surgery for transposition of the great arteries. *Circulation* 2005;111:2091-2098.
143. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right ventricle to pulmonary artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet* 2000;356:1403-1405.
144. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Qureshi SA, et al. Percutaneous insertion of the pulmonary valve. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1664-1669.
145. Gentles TL, Lock JE, Perry SB. High pressure balloon angioplasty for branch pulmonary artery stenosis: early experience. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:867.
146. O'Laughlin MP, Slack MC, Perry SB, et al. Stent results and follow-up: an improved outlook for pulmonary arterial and systemic venous stenoses [abstract]. *Circulation* 1992;86(Suppl I):632.
147. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Fernandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;103:10-13.
148. Verin VE, Saveliev A, Kolody SM, et al. Results of transcatheter closure of the patent ductus arteriosus with the adjustable button device in adults: initial clinic experience [abstract]. *Circulation* 1994;90(Suppl I):387.
149. Pass RH, Hijzai Z, Hsu DT, Lewis V, Hellenbrand WE. Multicenter USA Amplatzer patent ductus arteriosus occlusion device trial: initial and one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:513-519.
150. Cambier PA, Kirby WC, Wortham DC, et al. Percutaneous closure of the small (<2.5 mm) patent ductus arteriosus using coil embolization. *Am J Cardiol* 1992;69:815.
151. Hijzai ZM, Geggel RL. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus using coils. *Am J Cardiol* 1997;77:1279.
152. Podnar T, Masura J. Percutaneous closure of patent ductus arteriosus using special screwing detachable coils. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997;41:386.
153. Ing FF, Recto MR, Saidi A, et al. A method providing bidirectional control of coil delivery in occlusions of patent ductus arteriosis with shallow ampulla and Pott's shunts. *Am J Cardiol* 1997;79:1561.



154. Bridges ND, Perry SB, Keane JF, et al. Preoperative transcatheter closure of congenital muscular ventriuclar septal defects. *N Engl J Med* 1991;324:1312.
155. Landzberg MJ, Lock JE. Transcatheter management of ventricular septal rupture after myocardial infarction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1998;10:128.
156. Knauth AL, Lock JE, Perry SB, et al. Transcatheter device closure of congenital and postoperative residual ventricular septal defects. *Circulation* 2004;110:501-507.
157. Holzer R, de Giovanni J, Walsh KP, et al. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects using the Amplatzer membranous VSD occluder: immediate and midterm results of an international registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:620-628.
158. Butera G, Carminati M, Chessa M, et al. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects: early and long-term results. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1189-1195.
159. Valente AM, Lock JE, Gauvreau K, et al. Predictors of long-term adverse outcomes in patients with congenital coronary artery fistulae. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:134-139.

CAPÍTULO 43 Prevención y tratamiento de la endocarditis infecciosa

Amy B. Stancoven y Gail E. Peterson

Perspectiva general

En el momento en que Sir William Osler dictó con elocuencia sus Conferencias Gulstonianas en 1885, sus conocimientos sobre la endocarditis infecciosa (EI) se basaban en las observaciones clínicas, los resultados de autopsia y pequeñas series de casos. Incluso en esta época actual, nuestros conocimientos sobre esta enfermedad se basan principalmente en series de casos tradicionales, que incluyen un número de pacientes relativamente pequeño. El estudio de la endocarditis se ve dificultado por la rareza de la enfermedad, los diversos factores de riesgo subyacentes, la población heterogénea de pacientes y la amplia variedad de microorganismos infectantes. Se ha llevado a cabo un pequeño número de estudios aleatorizados sobre el tratamiento de la endocarditis, pero no existen estudios aleatorizados en los que se hayan probado estrategias orientadas a la prevención de esta enfermedad. Como consecuencia de estas limitaciones, se reconoce que las directrices de práctica clínica[1-3] se basan principalmente en la opinión de expertos y en la experiencia práctica más que en la medicina basada en la evidencia fundamentada en estudios clínicos a gran escala.

Diagnóstico

El diagnóstico de la EI ha avanzado en el último siglo, con el desarrollo de criterios diagnósticos estandarizados propuestos por primera vez en 1994 por Durack et al., de la Universidad de Duke.[4] Estos criterios diagnósticos incorporaban evidencias microbiológicas de EI, datos ecocardiográficos y otras variables clínicas como el uso de drogas por vía parenteral (UDVP) como afección predisponente.[4] La utilidad clínica, la sensibilidad y la especificidad de los criterios de Duke han sido convalidados de manera independiente y se ha demostrado su mejor rendimiento en comparación con otros criterios más antiguos que no incluían la ecocardiografía.[5,6]

Se han propuesto varias modificaciones, ya que la epidemiología de la EI ha evolucionado y los conocimientos básicos de la enfermedad han aumentado sensiblemente. Entre ellas, se incluyen los criterios de Duke modificados, en los que se ampliaron los criterios principales para incluir la bacteriemia nosocomial por *Staphylococcus aureus* y los criterios serológicos de *Coxiella burnetii*.[7] Aunque los criterios de Duke modificados proporcionan un marco sobre el que basar el diagnóstico de la EI, los criterios fueron desarrollados originalmente con fines de investigación y los médicos deben incorporar el criterio clínico cuando evalúen a los pacientes con sospecha de EI.

Ecocardiografía en el diagnóstico y tratamiento de la endocarditis

La ecocardiografía proporciona una excelente visualización de la anatomía cardíaca y ha contribuido al diagnóstico precoz y a la detección de complicaciones de la EI. La lesión distintiva es la vegetación (fig. 43-1, *A*), evidente en el 67 al 87% de los casos de EI definitiva.[8-11] Las vegetaciones se producen normalmente en el lado de presión baja en un chorro turbulento de alta velocidad y, a menudo, van acompañadas de otras anomalías hemodinámicas o anatómicas. Cuando la infección invade estructuras contiguas se puede producir un absceso (fig. 43-1, *B*), que afecta principalmente a la raíz aórtica y a la zona anterior del anillo mitral, y puede extenderse hacia el tabique ventricular o auricular, el infundíbulo del ventrículo derecho (VD) y la valva anterior de la válvula mitral. Cuando la cavidad del absceso comunica con la luz se forma un seudoaneurisma, que se reconoce mediante flujo Doppler color dentro del espacio perivalvular anecoico. La extensión perianular puede dar lugar a necrosis tisular y, finalmente, a una comunicación fistulosa entre las zonas externas y la cavidad. La invasión perianular que se produce en caso de una válvula protésica puede provocar la dehiscencia valvular o la insuficiencia perivalvular (fig. 43-1, *C*). Las características ecocardiográficas que identifican a los pacientes con riesgo alto de complicaciones son vegetaciones grandes (> 1 cm), insuficiencia valvular izquierda grave, absceso o seudoaneurismas, perforación o dehiscencia valvular, cierre prematuro de la válvula mitral en caso de insuficiencia aórtica, hipertensión pulmonar y disfunción ventricular secundaria.[12]

La ecocardiografía transtorácica (ETT) es un procedimiento no invasivo que se realiza con facilidad y que no requiere la sedación consciente, si bien en el 10 al 15% de los adultos existe una afectación de la transmisión del sonido por interferencias tisulares o atenuación del aire que empeora la resolución espacial. La ecocardiografía transesofágica (ETE) es un procedimiento más invasivo y complejo, aunque ha mejorado la capacidad de detectar vegetaciones más pequeñas y las complicaciones de la endocarditis. La sensibilidad y la especificidad de la ETT y la ETE se pueden consultar en la tabla 43-1. Los avances tecnológicos en las técnicas de imagen armónica han mejorado el valor diagnóstico de la ETT, aunque esta sigue siendo menos sensible que la ETE.[13-16]

Durante la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de EI se debe obtener la ecocardiografía con prontitud y el modo apropiado para ello depende, en parte, de la probabilidad de que exista enfermedad.[17,18] Por ejemplo, la ETE es una prueba adecuada inicial cuando la probabilidad preprueba de EI es moderada o alta.[1,15] Basándose en el análisis de árbol de decisiones y en el modelado de Markov, Heidenreich et al. demostraron que la ETE era rentable en los pacientes con probabilidad preprueba intermedia de EI, como los que presentan afecciones predisponentes y bacteriemia por un microorganismo típico de EI, mientras que la ETT fue mejor solo en los pacientes con probabilidad preprueba muy baja de EI.[17] Los datos confirman que el tratamiento guiado por ETE es rentable en pacientes con infecciones por *S. aureus* relacionadas con el catéter.[18] Los datos clínicos que hacen pensar en una EI se resumen en el cuadro 43-1. En pacientes con probabilidad muy baja de EI basada en los datos clínicos es poco probable que los resultados ecocardiográficos modifiquen el tratamiento.[19] Los criterios clínicos que indican una probabilidad alta de EI comprenden fenómenos vasculíticos o embólicos, presencia de acceso venoso central, presencia de una válvula protésica, UDVP reciente y hemocultivos positivos.

En el cuadro 43-2 se exponen otras situaciones clínicas en las que se prefiere la ETE como estudio inicial en vez de la ETT, que incluyen riesgo

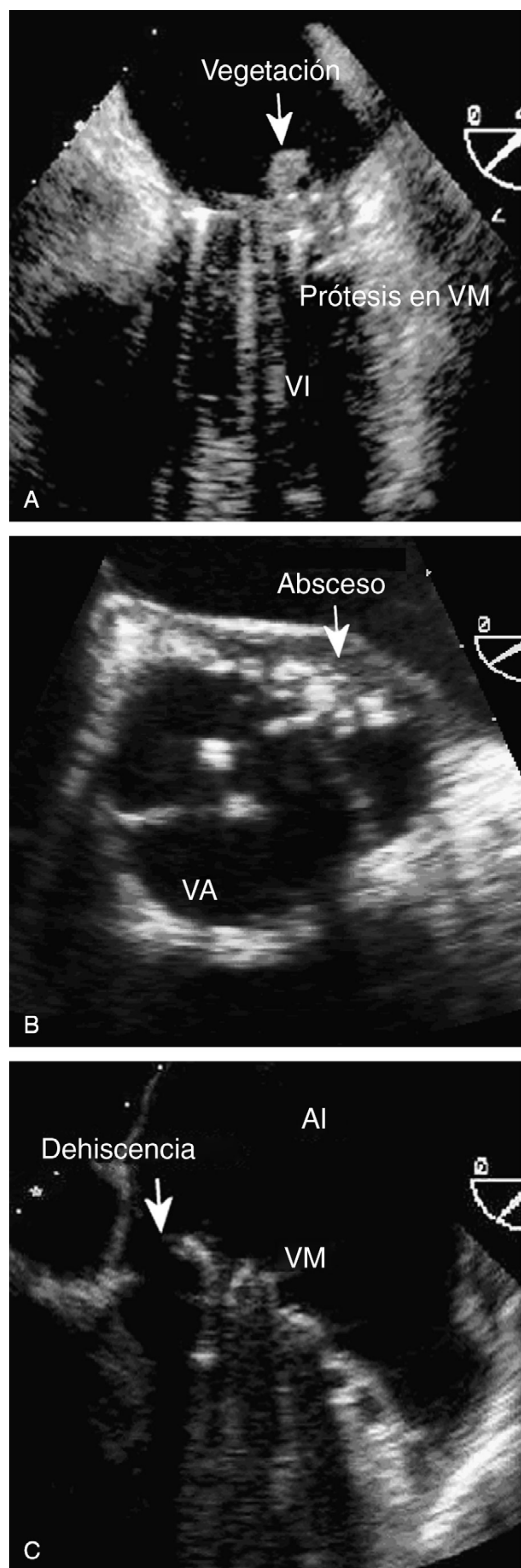


FIGURA 43-1 Signos ecocardiográficos que cumplen los criterios mayores de Duke para el diagnóstico de endocarditis infecciosa. **A.** Vegetación en la prótesis de la válvula mitral *(VM)*. **B.** Absceso perianular aórtico. **C.** Dehiscencia de la válvula protésica mitral. *AI,* aurícula izquierda; *VA,* válvula aórtica; *VI,* ventrículo izquierdo.

TABLA 43-1 Sensibilidad y especificidad de la ecocardiografía en el diagnóstico de la endocarditis infecciosa

	ETT		*ETE*	
	SENSIBILIDAD (%)	**ESPECIFICIDAD (%)**	**SENSIBILIDAD (%)**	**ESPECIFICIDAD (%)**
EVN	55-84	62-98	87-94	91-100
EVP	17-45	100	92	97
Absceso	28-36	99	75-87	95

ETE, ecocardiografía transesofágica; *ETT,* ecocardiografía transtorácica; *EVN,* endocarditis de válvula nativa; *EVP,* endocarditis de válvula protésica.
Datos tomados de las referencias bibliográficas 16, 89 y 164-172.

Cuadro 43-1 Signos clínicos de sospecha de endocarditis infecciosa

Soplo o anomalía valvular nuevos
Embolia de origen desconocido
Sepsis de origen desconocido
Fiebre con alguno de los siguientes:
- Dispositivo o prótesis cardíacos
- Antecedentes de EI
- Predisposición a EI
  - Cardiopatía valvular o congénita
  - Uso de drogas por vía intravenosa
  - Paciente inmunodeprimido
- Anomalía de la conducción nueva
- Manifestaciones de la insuficiencia cardíaca
- Hemocultivos con microorganismos típicos de EI o serología de fiebre Q crónica
- Signos de infiltrados o embolia pulmonares
- Absceso de riñón, bazo o columna de origen poco claro

EI, endocarditis infecciosa.
Modificado de Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version, 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30:2369-2413.

Cuadro 43-2 Situaciones en las que se prefiere la ecocardiografía transesofágica a la ecocardiografía transtorácica

Con válvulas cardíacas protésicas
Con dispositivos intracardíacos (marcapasos, DAI)
En pacientes con riesgo alto de complicaciones:
- Infección por *Staphylococcus aureus* u hongos, EI previa, bloqueo cardíaco nuevo, cardiopatía congénita cianótica, derivaciones sistémicas-pulmonares, mala respuesta a antimicrobianos

Sospecha clínica intermedia de EI:
- Bacteriemia no explicada con cocos grampositivos, bacteriemia por *S. aureus* asociada al catéter, UDVP con fiebre o bacteriemia

Cumple los criterios de Duke modificados de EI posible
Imágenes inadecuadas en la ETT

DAI, desfibrilador automático implantable; *EI,* endocarditis infecciosa; *ETT,* ecocardiografía transtorácica; *UDVP,* uso de drogas por vía parenteral.
Modificado de Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association—executive summary. Endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111:3167-3184; y Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, et al. ACCF/ASE/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. Endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:787-805.

alto de complicaciones, como la extensión perivalvular y la perforación valvular,[1] así como insuficiencia cardíaca (IC), bloqueo cardíaco nuevo y fiebre o bacteriemia persistentes durante el tratamiento antimicrobiano apropiado. La ETE también debe usarse como exploración inicial en caso de presencia de válvulas protésicas y dispositivos intracardíacos, debido a la baja sensibilidad (~ 25%) para el diagnóstico de la infección mediante ETT en esas afecciones.[15] Hasta la mitad de los pacientes con válvulas protésicas y bacteriemia por *S. aureus* tienen endocarditis y la evaluación debe ser exhaustiva mediante ETE en esos casos.[20] Cuando los pacientes cumplen los criterios de Duke modificados de una EI posible antes del estudio de imagen, la ETE es habitualmente el siguiente paso más idóneo para el establecimiento del diagnóstico. En la figura 43-2 se muestra un árbol de decisiones que facilita la elección del estudio de imagen inicial cuando se sospecha una EI. Si los resultados iniciales de la ETE son negativos o no son diagnósticos, se recomienda proceder a un estudio de seguimiento 7 a 10 días después si aún se sospecha la EI. La ETE intraoperatoria se recomienda en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico por EI. Después de terminar el tratamiento se debe obtener una ETT para establecer un valor basal nuevo para la función valvular, la morfología, el tamaño del ventrículo y la función sistólica.[1]

Las imágenes ecocardiográficas deben interpretarse solo en un contexto de datos clínicos, ya que la revisión de las imágenes ecocardiográficas de manera aislada puede dar resultados tanto falsos positivos como falsos negativos. Los estudios falsos negativos pueden ser consecuencia de vegetaciones más pequeñas que los límites de resolución del estudio de imagen, la pérdida reciente de una vegetación que ha embolizado o una sombra acústica debida a una válvula intensamente calcificada o protésica. Los estudios falsos positivos se ven en pacientes con enfermedad valvular mixomatosa grave, cuerdas rotas, endocarditis trombótica no bacteriana (caquéctica), endocarditis de Libman-Sacks, tumores cardíacos o excrecencias de Lambl (pestañas pequeñas que se presentan en el 70 al 90% de las válvulas cardíacas en los adultos). Actualmente se están evaluando los avances logrados en los estudios de imagen cardíaca, incluida la ETE tridimensional, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), por su posible importancia en el diagnóstico y la definición de la EI en el futuro.

Tratamiento con antibióticos

El fundamento del tratamiento con antibióticos se centra en el aislamiento del microorganismo y en el antibiograma, lo que facilita la elección adecuada del antibiótico y de la vía de administración. Los principios básicos del tratamiento con antibióticos son la necesidad de utilizar fármacos bactericidas, la duración adecuada del tratamiento y la selección de dosis que logren concentraciones séricas predecibles y terapéuticas. La mayoría de los casos de endocarditis de válvula nativa (EVN) se trata con un ciclo de antibióticos durante 4 semanas. Los pacientes con riesgo alto de complicaciones y recaída, como en el caso de endocarditis de válvula protésica (EVP), reciben al menos 6 semanas de tratamiento con independencia de si se realiza o no la cirugía. En los pacientes quirúrgicos, el tratamiento con antibióticos en el postoperatorio se basa en las recomendaciones para infecciones de válvula protésica, calculadas desde la fecha de la intervención quirúrgica y la duración del tratamiento depende de los resultados del cultivo del tejido.[1] Un ciclo de tratamiento de 2 semanas con antibióticos consigue tasas de curación altas, sin una recurrencia importante en pacientes seleccionados con EVN, como la infección por *Streptococcus viridans* muy sensible o la endocarditis derecha no complicada como consecuencia de *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM).[21-23] Para microorganismos con sensibilidades que son difíciles de identificar y que no responden bien a los antimicrobianos, como *Abiotrophia defectiva*, especies de *Granulicatella* y estreptococos del grupo *viridans* con una concentración inhibidora media de penicilina mayor de 0,5 μg/ml, debe seguirse el régimen recomendado para la endocarditis por enterococos.[3] Los detalles del tratamiento con antibióticos recomendados para los microorganismos infecciosos más frecuentes en la EI pueden consultarse en las tablas 43-2 y 43-3 y en la bibliografía.[1,12,21]

Una vez establecido el diagnóstico de EI, debe iniciarse inmediatamente el tratamiento con antibióticos. Cuando la sospecha clínica de EI es alta, o hay riesgo alto de complicaciones (como en pacientes con

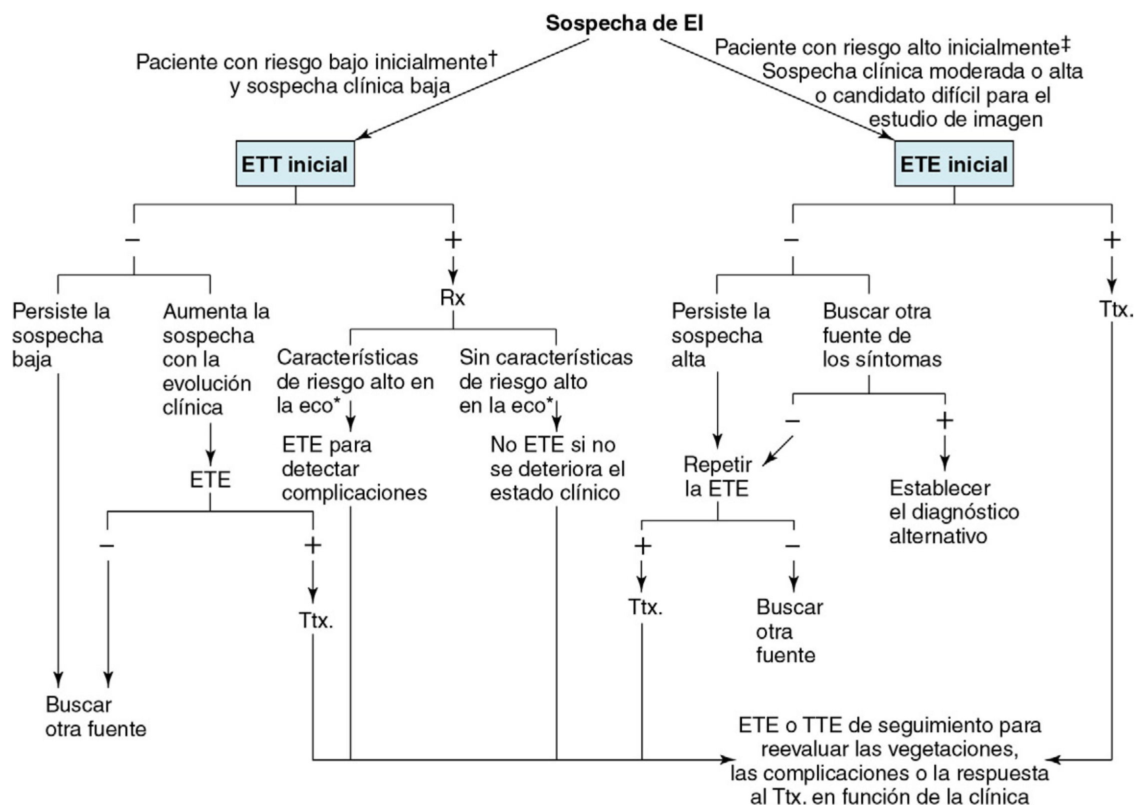


FIGURA 43-2 Abordaje para la utilización diagnóstica de la ecocardiografía. *Las características ecocardiográficas de riesgo alto, como vegetaciones grandes o móviles o insuficiencia valvular, hacen pensar en la extensión perivalvular o la disfunción ventricular secundaria. †Por ejemplo, paciente con fiebre y soplo cardíaco ya diagnosticado, sin otros signos de EI. ‡Por ejemplo, pacientes con riesgos como válvulas cardíacas protésicas, cardiopatía congénita, endocarditis previa, soplo nuevo, insuficiencia cardíaca u otros signos de endocarditis. *EI,* endocarditis infecciosa; *ETE,* ecocardiografía transesofágica; *ETT,* ecocardiografía transtorácica; *Ttx.,* tratamiento con antibióticos para la endocarditis. *(Tomado de Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications.* Circulation *1998;98:2936-2948.)*

TABLA 43-2 Tratamiento antimicrobiano recomendado para los microorganismos habituales de la endocarditis infecciosa

MICROORGANISMO	VÁLVULA NATIVA	VÁLVULA PROTÉSICA	NOTAS
Streptococcus viridans spp. y *S. bovis* sensibles a PCN, CIM ≤ 0,12 μg/ml	PCN G 12 a 18 millones U/24 h i.v. continua o en 4-6 dosis divididas durante 4 sem. *o* ceftriaxona 2 g/24 h i.v./i.m. en 1 dosis durante 4 sem. *o* vancomicina 30 mg/kg/24 h i.v. en 2 dosis divididas (sin superar 2 g/24 h) durante 4 sem.	PCN G 24 millones U/24 h i.v. continua o en 4-6 dosis divididas durante 6 sem. *o* ceftriaxona 2 g/24 h i.v./i.m. en 1 dosis durante 6 sem. *con o sin* gentamicina 3 mg/kg/24 h i.v./i.m. en 1 dosis durante 2 sem. *o* vancomicina 30 mg/kg/24 h i.v. en 2 dosis divididas (sin superar 2 g/24 h) durante 6 sem.	Ciclo de 2 sem. de PCN G más gentamicina (3 mg/kg/24 h en 1 dosis) *o* ceftriaxona más gentamicina (3 mg/kg/24 h en 1 dosis) como alternativa en casos no complicados de riesgo bajo por efectos secundarios de gentamicina
S. viridans spp. y *S. bovis* relativamente resistentes a PCN, CIM > 0,12 μg/ml y < 0,5 μg/ml	PCN G 24 millones U/24 h i.v. continua o en 4-6 dosis divididas durante 4 sem. *o* ceftriaxona 2 g/24 h i.v./i.m. en 1 dosis durante 4 sem. *más* gentamicina 3 mg/kg/24 h i.v./i.m. en 1 dosis durante 2 sem. *o* vancomicina 30 mg/kg/24 h i.v. en 2 dosis divididas (sin superar 2 g/24 h) durante 4 sem.	PCN G 24 millones U/24 h i.v. continua en 4-6 dosis divididas durante 6 sem. *o* ceftriaxona 2 g/24 h i.v./i.m. en 1 dosis durante 6 sem. *más* gentamicina 3 mg/kg/24 h i.v./i.m. en 1 dosis durante 6 sem. *o* vancomicina 30 mg/kg/24 h i.v. en 2 dosis divididas (sin superar 2 g/24 h) durante 6 sem.	CIM > 0,5 μg/ml, cepas tratadas con el régimen recomendado para endocarditis enterocócica indicado a continuación La vancomicina debe usarse solo en pacientes que no toleran PCN o ceftriaxona
Estafilococos sensibles a oxacilina	Nafcilina u oxacilina 12 g/24 h i.v. en 4-6 dosis divididas durante 6 sem. *con (optativa)* gentamicina 3 mg/kg/24 h i.v./i.m. en 2 o 3 dosis divididas durante 3 a 5 días	Nafcilina u oxacilina 12 g/24 h i.v. en 6 dosis divididas durante al menos 6 sem. *con* rifampicina 900 mg/24 h i.v./p.o. en 3 dosis divididas durante al menos 6 sem. *con* gentamicina 3 mg/kg/24 h i.v./i.m. en 2 o 3 dosis divididas durante 2 sem.	En El derecha no complicada, ciclo de 2 sem. de nafcilina u oxacilina *con (optativa)* gentamicina 3 mg/kg/24 h en 2 a 3 dosis divididas Si hay antecedentes de reacciones de hipersensibilidad no anafilactoides a β-lactámicos, cefazolina 6 g/24 h i.v. en 3 dosis divididas durante 6 sem. *con (optativa)* gentamicina 3 mg/kg/24 h i.v./i.m. en 2 o 3 dosis divididas durante 3 a 5 días Si hay antecedentes de hipersensibilidad anafilactoide a β-lactámicos, seguir el protocolo de resistencia a oxacilina con vancomicina
Estafilococos resistentes a oxacilina	Vancomicina 30 mg/kg/24 h i.v. en 2 dosis divididas durante 6 sem.	Vancomicina 30 mg/kg/24 h i.v. en 2 dosis divididas durante al menos 6 sem. *con* rifampicina 900 mg/24 h i.v./p.o. en 3 dosis divididas durante al menos 6 sem. *con* gentamicina 3 mg/kg/24 h i.v./i.m. en 2 o 3 dosis divididas durante 2 sem.	
HACEK *(Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella)*	Ceftriaxona 2 g/24 h i.v./i.m. en 1 dosis durante 4 sem. *o* ampicilina-sulbactam 12 g/24 h i.v. en 4 dosis divididas durante 4 sem. *o* ciprofloxacino 1.000 mg/24 h p.o. u 800 mg/24 h i.v. en 2 dosis divididas durante 4 sem.	Mismo protocolo que en HACEK en infección de válvula nativa pero durante 6 sem.	Puede sustituirse por cefotaxima u otra cefalosporina de tercera o cuarta generación Se recomienda el tratamiento con fluoroquinolonas solo en pacientes que no toleren cefalosporinas y ampicilina

La dosis de vancomicina debe ajustarse hasta obtener la concentración máxima 1 h después de terminar la infusión con 30 a 45 μg/ml, con una concentración mínima de 10 a 14 μg/ml. Se acepta una dosis > 2 g/día si las concentraciones séricas son inadecuadamente bajas.
La dosis de gentamicina debe ajustarse hasta obtener una concentración máxima de 3 a 4 μg/ml y una concentración mínima < 1 μg/ml cuando se usen tres dosis divididas. Para calcular la dosis diaria se usa un nomograma.
CIM, concentración inhibidora mínima; *El*, endocarditis infecciosa; *i.m.*, intramuscular; *i.v.*, intravenoso; *PCN*, penicilina; *p.o.*, vía oral.
Modificado de las referencias bibliográficas 1, 21 y 173.

válvulas protésicas con fiebre e IC o bloqueo de conducción de nuevo desarrollo, o pacientes con fiebre, soplo patológico nuevo e IC) debe iniciarse un tratamiento provisional. Antes de comenzar el tratamiento se extraerán tres grupos de hemocultivos con intervalos de al menos 1 h. La elección del tratamiento provisional depende de si el paciente ha recibido antibióticos con anterioridad, de si hay una válvula protésica y de si la cirugía fue reciente, en cuyo caso el régimen debe incluir la cobertura para una EVP precoz. Además, es útil conocer los datos de epidemiología y resistencia a antibióticos de la zona.

El tratamiento parenteral ambulatorio con antibióticos (TPAA) puede emplearse de forma segura y eficaz en el entorno clínico moderno, pero es necesario estar atento y hacerlo solo en las poblaciones de pacientes

TABLA 43-3 Tratamiento antimicrobiano recomendado para la endocarditis infecciosa por enterococos

MICROORGANISMO	VÁLVULA NATIVA O PROTÉSICA	NOTAS
Enterococcus sensibles a PCN, gentamicina y vancomicina	Ampicilina 12 g/24 h i.v. en 6 dosis divididas *o* PCN G 18 a 30 millones U/24 h i.v. continua o en 6 dosis divididas durante 4-6 sem. *más* gentamicina 3 mg/kg/24 h i.v./i.m. en 3 dosis divididas durante 4-6 sem. *o* vancomicina 30 mg/kg/24 h en 2 dosis divididas durante 6 sem. *más* gentamicina 3 mg/kg/24 h i.v./i.m. en 3 dosis divididas durante 6 sem.	Válvula nativa: tratamiento doble durante 4 sem. si ≤ 3 meses de síntomas; tratamiento dual durante 6 sem. si > 3 meses de síntomas Válvula protésica: tratamiento doble durante 6 sem. como mínimo La vancomicina se usa solo en pacientes que no toleran la penicilina o la ampicilina
Enterococcus sensibles a PCN, estreptomicina y vancomicina pero resistentes a gentamicina	Ampicilina 12 g/24 h i.v. en 6 dosis divididas *o* PCN G 24 millones U/24 h i.v. continua o en 6 dosis divididas durante 4-6 sem. *más* estreptomicina 15 mg/kg/24 h i.v./i.m. en 2 dosis divididas durante 4-6 sem. *o* vancomicina 30 mg/kg/24 h en 2 dosis divididas durante 6 sem. *más* estreptomicina 15 mg/kg/24 h i.v./i.m. en 2 dosis divididas durante 6 sem.	Válvula nativa: tratamiento doble durante 4 sem. si ≤ 3 meses de síntomas; tratamiento doble durante 6 sem. si > 3 meses de síntomas Válvula protésica: tratamiento doble durante 6 sem. como mínimo La vancomicina se usa solo en pacientes que no toleran la penicilina o la ampicilina
Enterococcus resistentes a PCN y sensibles a aminoglucósidos y vancomicina	Ampicilina-sulbactam 12 g/24 h i.v. en 4 dosis divididas durante 6 sem. *más* gentamicina 3 mg/kg/24 h i.v./i.m. en 3 dosis divididas durante 6 sem. *o* vancomicina 30 mg/kg/2 h i.v. en 2 dosis divididas durante 6 sem. *más* gentamicina 3 mg/kg/24 h i.v./i.m. en 3 dosis divididas durante 6 sem.	Si la cepa es resistente a gentamicina, > 6 sem. de ampicilina-sulbactam La vancomicina se usa solo en pacientes que no toleran ampicilina-sulbactam Si hay resistencia intrínseca a penicilina, usar vancomicina más gentamicina; se recomienda consultar con el especialista en enfermedades infecciosas
Enterococcus resistente a PCN, aminoglucósidos y vancomicina	*E. faecium:* Linezolid 1.200 mg/24 h i.v./p.o. en 2 dosis divididas > 8 sem. *o* quinupristina-dalfopristina 22,5 mg/kg/24 h i.v. en 3 dosis divididas > 8 sem. *E. faecalis:* Imipenem-cilastatina 2 g/24 h i.v. en 4 dosis divididas durante al menos 8 sem. *más* ampicilina 12 g/24 h i.v. en 6 dosis divididas durante al menos 8 sem. *o* ceftriaxona 4 g/24 h i.v. en 2 dosis divididas durante al menos 8 sem. *más* ampicilina 12 g/24 h i.v. en 6 dosis divididas durante al menos 8 sem.	Se recomienda consultar con el especialista en enfermedades infecciosas Curación con antibióticos solos < 50%; para lograr la curación puede ser necesaria la sustitución valvular

La dosis de vancomicina debe ajustarse hasta obtener la concentración máxima 1 h después de terminar la infusión con 30 a 45 μg/ml, con una concentración mínima de 10 a 14 μg/ml. Se acepta una dosis > 2 g/24 h si las concentraciones séricas son inadecuadamente bajas.
La dosis de gentamicina debe ajustarse hasta obtener una concentración máxima de 3 a 4 μg/ml y una concentración mínima < 1 μg/ml cuando se usen tres dosis divididas. Para calcular la dosis diaria se usa un nomograma.
i.m., intramuscular; *i.v.,* intravenoso; *PCN,* penicilina; *p.o.,* vía oral.
Modificado de las referencias bibliográficas 1, 21 y 173.

apropiados.[24] En las primeras 2 semanas tras el diagnóstico se puede plantear el TPAA en infecciones no complicadas de válvula nativa con estreptococos del grupo *viridans* sensibles a penicilina.[24] En otros casos, se estabilizará a los pacientes mientras estén ingresados, durante un período idóneo, habitualmente unas 2 semanas, después de lo cual se valorará el TPAA si el paciente tiene un riesgo bajo de complicaciones (p. ej., IC y émbolos) y está clínicamente estable sin IC, insuficiencia renal, características ecocardiográficas de alto riesgo o síntomas neurológicos.[3] Los candidatos adecuados para recibir el tratamiento ambulatorio también deben contar con un soporte social adecuado, visitas diarias de una enfermera para revisar la infusión y visitas al médico cada 1 o 2 semanas para evaluar las complicaciones de la EI.[1,3]

Una preocupación creciente del tratamiento antimicrobiano de la EI es la aparición de microorganismos resistentes, en especial enterococos y estafilococos multirresistentes. Algunos casos de microorganismos resistentes pueden necesitar tratamiento antimicrobiano durante 8 semanas y una intervención quirúrgica para lograr la curación.[1] Un tratamiento prometedor en pacientes con estafilococos resistentes es la daptomicina. En los primeros estudios con ella se ha demostrado que no es inferior al tratamiento de referencia en la bacteriemia por *S. aureus* con o sin EI derecha.[25] Se espera que la eficacia de la daptomicina, en combinación o sola, se amplíe a otros microorganismos grampositivos y a otros tipos de EI, aparte de la EVN derecha.

En caso de UDVP, la elección del tratamiento antimicrobiano puede adaptarse en función del tipo de fármaco inyectado. Aunque las especies de *Staphylococcus* son los patógenos más frecuentes en esta población de pacientes, los UDVP también tienen riesgo de presentar otros patógenos menos frecuentes e infecciones polimicrobianas. Los usuarios de pentazocina tienen riesgo de desarrollar infecciones por *Pseudomonas*, y por especies de *Candida* si usan heroína marrón disuelta en zumo de limón. Los UDVP que tienen una enfermedad valvular subyacente o EI izquierda también tienen riesgo de presentar infecciones por estreptococos y enterococos.

La causa más frecuente de EI con cultivo negativo es el tratamiento previo con antimicrobianos. En caso de tratamiento antimicrobiano simultáneo cuando se sospecha una EI, es más probable que se detecte el patógeno causante si se suspenden los antibióticos y se espera 3 días para extraer los hemocultivos durante la evaluación. No obstante, en determinadas situaciones, incluida la IC, anomalías nuevas de la conducción y embolia, el tratamiento provisional con antibióticos debe comenzar sin demora. El tratamiento antibiótico recomendado en la endocarditis con cultivo negativo se presenta en la tabla 43-4.

TABLA 43-4 Tratamiento antimicrobiano recomendado para la endocarditis infecciosa con cultivo negativo, incluida *Bartonella*

	VÁLVULA NATIVA	VÁLVULA PROTÉSICA	NOTAS
Endocarditis con cultivo negativo	Ampicilina-sulbactam 12 g/24 h i.v. en 4 dosis divididas durante 4-6 sem. *más* gentamicina 3 mg/kg/24 h i.v./i.m. en 3 dosis divididas durante 4-6 sem. *o* vancomicina 30 mg/kg/24 h i.v. en 2 dosis divididas durante 4-6 sem. *más* gentamicina 3 mg/kg/24 h i.v./i.m. en 3 dosis divididas durante 4-6 sem. *más* ciprofloxacino 1.000 mg/24 h p.o. u 800 mg/24 h i.v. en 2 dosis divididas durante 4-6 sem.	*Temprana (≤ 1 año):* Vancomicina 30 mg/kg/24 h i.v. en 2 dosis divididas durante 6 sem. *más* gentamicina 3 mg/kg/24 h i.v./i.m. en 3 dosis divididas durante 2 sem. *más* cefepima 6 g/24 h en 3 dosis divididas durante 6 sem. *más* rifampicina 900 mg/24 h p.o./i.v. en 3 dosis divididas durante 6 sem. *Tardía (> 1 año):* Mismo régimen que para EI de válvula nativa con cultivo negativo	Se recomienda consultar con el especialista en enfermedades infecciosas La vancomicina se usa solo en pacientes que no toleran penicilinas
Sospecha de *Bartonella,* cultivo negativo	Ceftriaxona 2 g/24 h i.v./i.m. en 1 dosis durante 6 sem. *más* gentamicina 3 mg/kg/24 h i.v./i.m. en 3 dosis divididas durante 2 sem. *con o sin* doxiciclina 200 mg/24 h i.v./p.o. en 2 dosis divididas durante 6 sem.	Se recomienda consultar con el especialista en enfermedades infecciosas	Se recomienda consultar con el especialista en enfermedades infecciosas
Bartonella confirmada, cultivo positivo	Doxiciclina 200 mg/24 h i.v./p.o. en 2 dosis divididas durante 6 sem. *más* gentamicina 3 mg/kg/24 h i.v./i.m. en 3 dosis divididas durante 2 sem.		Se recomienda consultar con el especialista en enfermedades infecciosas Use rifampicina 600 mg/24 h p.o./i.v. en 2 dosis divididas si no puede administrarse gentamicina

La dosis de vancomicina debe ajustarse hasta obtener la concentración máxima 1 h después de terminar la infusión con 30 a 45 μg/ml, con una concentración mínima de 10 a 14 μg/ml. Se acepta una dosis > 2 g/24 h si las concentraciones séricas son inadecuadamente bajas.
La dosis de gentamicina debe ajustarse hasta obtener una concentración máxima de 3 a 4 μg/ml y una concentración mínima < 1 μg/ml cuando se usen tres dosis divididas. Para calcular la dosis diaria se usa un nomograma.
Modificado de las referencias bibliográficas 1, 21 y 173.

Identificación de pacientes con riesgo de malos resultados clínicos

A pesar de las mejoras observadas en los métodos diagnósticos y de los avances logrados en los tratamientos médicos y quirúrgicos, las tasas de mortalidad por EI no se han modificado significativamente desde 1950. En series de casos modernas se describe una tasa de mortalidad intrahospitalaria del 15 al 20%.[9,11,26] El motivo de que los resultados no hayan mejorado se debe, en gran parte, a los cambios producidos en la epidemiología de la EI. Paradójicamente, los avances en la tecnología médica han llevado a un cambio en la EI, desde una forma subaguda a una forma aguda de la enfermedad, más agresiva y que afecta cada vez más a ancianos, pacientes en hemodiálisis o portadores de dispositivos protésicos cardíacos. Los usuarios de drogas inyectables tienen un mayor riesgo de EI y cabe esperar malos resultados clínicos en caso de EI izquierda.[27] Los resultados de una cohorte multicéntrica internacional de pacientes indican que la edad, la EVP, el edema de pulmón, las vegetaciones en la válvula mitral, las complicaciones paravalvulares y la infección por *S. aureus* o *Staphylococcus* coagulasa negativos se asocian a muerte intrahospitalaria.[11]

La población de EE. UU. está envejeciendo, y los ancianos constituyen un grupo especialmente vulnerable debido a las anatomías patológicas asociadas a las enfermedades médicas propias de la edad avanzada. La incidencia de endocarditis en ancianos es entre cuatro y nueve veces mayor que en la población general y ha aumentado en los últimos años.[9,28,29] La endocarditis de los ancianos se asocia a una tasa mayor de mortalidad, que varía entre el 17 y el 28%,[30,31] y a un riesgo mayor de complicaciones, como la formación de abscesos, en comparación con la endocarditis en pacientes más jóvenes.[32] Esta mayor frecuencia puede estar relacionada con la incidencia mayor de enfermedades asociadas en esta población, junto a patógenos más agresivos. Además, los ancianos se someten con mayor frecuencia a procedimientos médicos invasivos que introducen una mayor oportunidad de bacteriemia, lo que explica las tasas mayores de EI asociada a la atención sanitaria.[32] Al menos en un estudio observacional el tratamiento quirúrgico precoz en ancianos con EI se asoció de forma independiente a una tasa menor de mortalidad intrahospitalaria,[31] aunque los datos indican que los ancianos reciben cirugía con menor frecuencia en comparación con cohortes más jóvenes.[32]

La incidencia de EI en pacientes que reciben hemodiálisis ha aumentado en la última década. Los pacientes en hemodiálisis tienen una incidencia cinco veces mayor de enfermedad valvular,[33] y la incidencia de EI en pacientes en hemodiálisis es entre 50 y 70 veces mayor que en la población general.[9,34] Un análisis de tendencia de la base de datos de EI de Duke demostró que la proporción global de casos de EI que se presentan en pacientes en hemodiálisis aumentó en un período de 10 años e indicó una asociación muy importante entre la hemodiálisis y *S. aureus* como microorganismo infectante.[26] Como consecuencia de los microorganismos más agresivos y de la enfermedad asociada, las tasas de mortalidad intrahospitalaria y a 1 año son muy altas en pacientes que reciben hemodiálisis (23 a 52% y 38 a 65%, respectivamente).[35-39] Los factores identificados con resultados peores consisten en edad avanzada, vegetaciones grandes, diabetes como causa de nefropatía terminal (NT), fiebre en el momento del ingreso, elevación de la cifra de leucocitos, EI multiválvula, calcificación del anillo mitral o insuficiencia mitral grave en caso de EI de la válvula mitral, insuficiencia aórtica grave en caso de EI de la válvula aórtica y hemocultivos negativos.[35,36,38,39]

Cuando los pacientes en hemodiálisis reciben tratamiento médico, es tentador usar vancomicina para SASM debido a su facilidad de administración. Sin embargo, la vancomicina ejerce solo un efecto bactericida lento, penetra mal en las vegetaciones y es menos activo que los β-lactámicos para SASM.[40] Además, existen dudas fundadas de que la utilización excesiva de este fármaco provoque la aparición de microorganismos resistentes. Cuando exista un catéter tunelizado u otro tipo de catéter central se hará todo lo posible para extraerlo, ya que la curación es poco probable cuando se intenta salvarlo.[41]

Los dispositivos cardíacos protésicos, como las válvulas cardíacas protésicas y los dispositivos cardíacos implantables, son cada vez más prevalentes y se asocian a un aumento desproporcionado de infecciones.[42] La EVP supone hasta un 20% de EI en publicaciones modernas y la mayoría de las infecciones se deben a *S. aureus.*[43] La tasa de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con EVP es mayor (23 a 28%) que la

que se asocia a EVN (10 a 17%).[11,43] La endocarditis que afecta a dispositivos cardíacos implantables se asocia a una morbilidad importante y requiere habitualmente la extracción del dispositivo para lograr la curación. Los pacientes con un dispositivo cardíaco y bacteriemia por *S. aureus* tienen una probabilidad alta de infección en el dispositivo y está justificado mantener una sospecha clínica alta de EI.[20,44]

El UDVP es un factor de riesgo importante de EI, con una incidencia en este grupo de 710 casos por 100.000 personas/año[45] en comparación con 5 a 7,9 por 100.000 personas/año en la población general.[46] Los pacientes que utilizan fármacos inyectables tienen con mayor frecuencia una EI del lado derecho, una entidad que se asocia a una tasa de mortalidad intrahospitalaria baja (< 5%), siempre que las vegetaciones no sean grandes (< 20 mm).[27] Por el contrario, la EI izquierda de otros pacientes comporta una tasa de mortalidad del 20 al 30%,[27] y en esta cohorte son frecuentes las infecciones por *S. aureus*.[11] En los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) positivo, la EI es poco frecuente en ausencia de UDVP,[47] aunque la combinación de VIH y UDVP se asocia a un riesgo aún mayor de desarrollar EI.[45,48] La mera presencia del VIH no se asocia por sí sola a un pronóstico adverso de la EI,[49] pero una infección más grave por el VIH (concentraciones de CD4 < 200 células/μl) se asocia a una tasa de mortalidad mayor.[27]

Tratamiento quirúrgico y endocarditis infecciosa complicada

El tratamiento de la EI complicada por IC, absceso cardíaco, fenómenos embólicos e infección de válvula protésica implica a menudo un tratamiento tanto quirúrgico como médico (fig. 43-3). Los objetivos del tratamiento quirúrgico son: 1) corrección de anomalías valvulares, en general con reparación o reemplazo de la válvula; 2) control de la infección, y 3) prevención de complicaciones embólicas. El tratamiento quirúrgico se realiza durante la fase temprana de la EI en el 20 al 50% de los pacientes y, después de terminar el ciclo de antibióticos en otro 20 al 40% de los casos. Las tasas quirúrgicas más altas se refieren a casos de EI de la válvula mitral.[9,50-54] La experiencia publicada sobre cirugía durante la EI activa muestra tasas de mortalidad operatoria que varían entre el 5 y el 25%, con tasas de supervivencia actuarial a 5 y 10 años del 75 y el 61%, respectivamente.[53,55-60] En comparación, la mortalidad de los mismos procedimientos operatorios es menor cuando se realiza por motivos distintos de la EI.[59,61] Tanto la American Heart Association (AHA) como la European Society of Cardiology (ESC) han publicado directrices sobre la cirugía en la EI que coinciden a grandes rasgos, si bien muestran ligeras diferencias en sus recomendaciones (tabla 43-5).[1,3] La ESC añade algunas recomendaciones sobre el momento de la cirugía en la EI.

La decisión de efectuar el tratamiento quirúrgico no debe basarse en indicaciones absolutas, sino en evaluaciones clínicas seriadas, resultados microbiológicos que incluyan hemocultivos de seguimiento durante el tratamiento apropiado y resultados ecocardiográficos. No existen estudios aleatorizados en los que se haya comparado el tratamiento quirúrgico con el tratamiento médico solo. Cuando los pacientes que se someten a la cirugía se clasifican según una puntuación de tendencia, la cirugía en un grupo heterogéneo de pacientes con EI e IC se asocia a una reducción del 50% de la tasa de mortalidad a los 6 meses respecto al tratamiento médico solo.[62] En otros estudios se ha indicado que el sesgo de supervivencia es la base de los resultados favorables demostrados con la cirugía, y hay que ser cautos al interpretar los datos observacionales.[63] En un análisis publicado recientemente por el International Collaboration on Endocarditis, la supervivencia de 619 pacientes que se sometieron a la cirugía tempranamente mostró una tendencia a coincidir con la observada en pacientes que recibieron tratamiento médico,

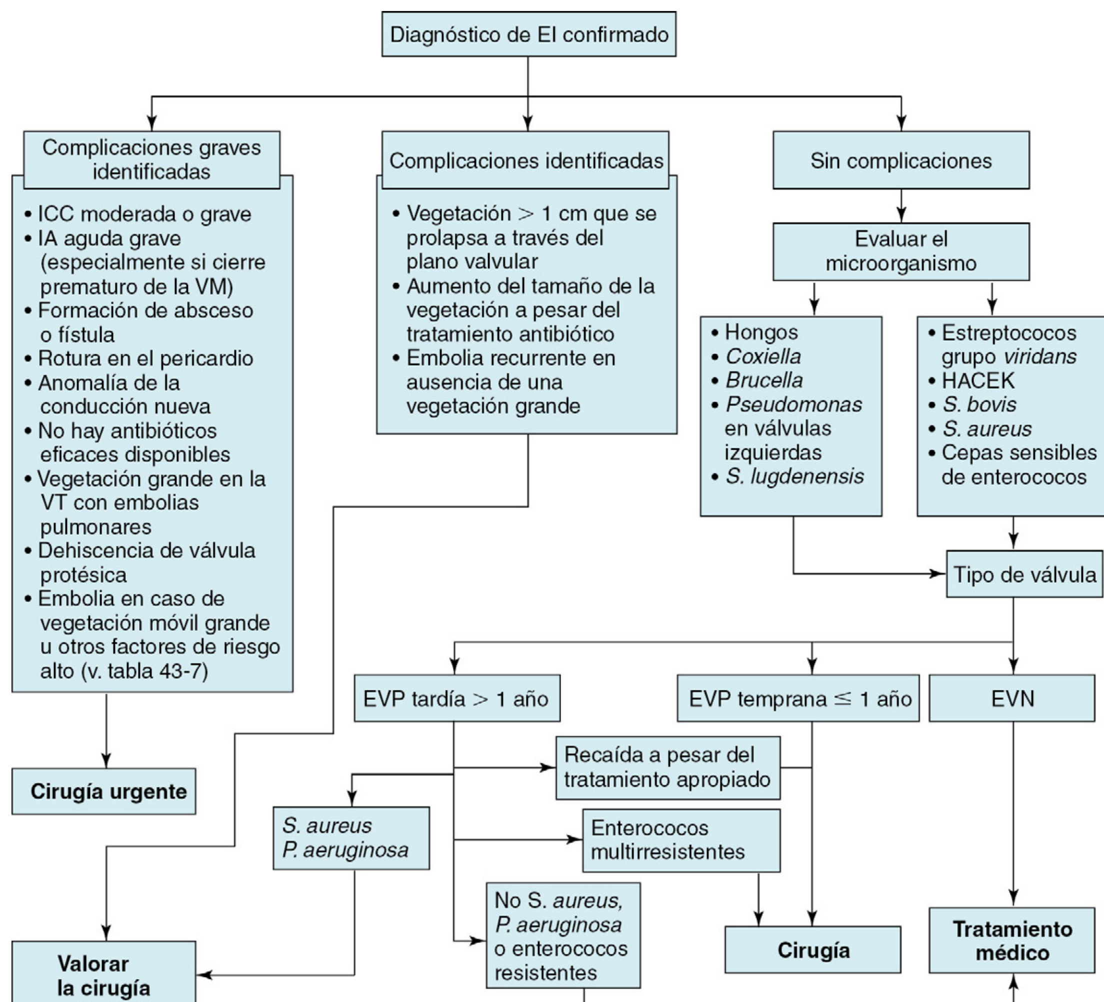


FIGURA 43-3 Estrategia de utilización del tratamiento quirúrgico. *EI,* endocarditis infecciosa; *EVN,* endocarditis de válvula nativa; *EVP,* endocarditis de válvula protésica; *HACEK, Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella; IA,* insuficiencia aórtica; *ICC,* insuficiencia cardíaca congestiva; *VM,* válvula mitral; *VT,* válvula tricúspide.

TABLA 43-5 Indicaciones para el tratamiento quirúrgico en la endocarditis infecciosa según la American Heart Association y la European Society of Cardiology

INDICACIÓN	MOMENTO*	CLASE†	NE‡
Insuficiencia cardíaca			
Insuficiencia aórtica o mitral aguda grave, obstrucción o fístula que provoca edema de pulmón o shock	*Emergencia*	I	B
Insuficiencia aórtica o mitral aguda grave, obstrucción o fístula con IC persistente o signos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica	*Urgente*	I	B
EI de válvula aórtica o mitral o dehiscencia protésica grave con insuficiencia grave y sin IC	*Programado*	IIa	B
Insuficiencia cardíaca derecha como consecuencia de IT y mala respuesta al tratamiento médico	*Urgente/ programado*	*IIa*	*C*
Infección no controlada			
Local (absceso, seudoaneurisma, fístula, vegetación que aumenta de tamaño, bloqueo cardíaco)	*Urgente*	I	B
Fiebre persistente y hemocultivos positivos durante > 7-10 días, no relacionados con una fuente extracardíaca	*Urgente*	I	B
Infecciones micóticas o multirresistentes	*Urgente/ programado*	I	B
EVP causada por estafilococos o bacilos gramnegativos	*Urgente/ programado*	*IIa*	*C*
Prevención de la embolización			
Endocarditis aórtica, mitral o de válvula protésica con vegetación grande y episodio de embolia durante el tratamiento apropiado	*Urgente*	*I*/IIa	*B*/C
Endocarditis aórtica, mitral o de válvula protésica con vegetación grande y otros factores predictivos de evolución complicada (ICC, infección persistente, embolización)	*Urgente*	I	C
Endocarditis aórtica, mitral o de válvula protésica con vegetación móvil aislada grande (> 15 mm)	*Urgente*	IIb	C
Vegetación persistente en VT después de embolias de pulmón recurrentes (> 20 mm)	*Urgente/ programado*	*IIa*	*C*

El texto en *cursiva* indica recomendaciones que aparecen solo en las directrices de la ESC.
*Emergencia, en 24 h; urgente, en pocos días; programado, después de al menos 1 o 2 semanas de tratamiento antimicrobiano.
†*I*, el procedimiento debe realizarse; *IIa*, el procedimiento es razonable; *IIb*, el procedimiento puede tenerse en cuenta.
‡*A*, múltiples estratos de la población de riesgo evaluados con una dirección y una magnitud homogéneas del efecto del tratamiento; *B*, pocos estratos de la población de riesgo evaluados; *C*, muy pocos estratos de la población de riesgo evaluados.
EI, endocarditis infecciosa; *EVP*, endocarditis de válvula protésica; *IC*, insuficiencia cardíaca; *ICC*, insuficiencia cardíaca congestiva; *IT*, insuficiencia tricúspide; *NE*, nivel de evidencia; *VT*, válvula tricúspide.
Tomado de Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the committee on rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association–executive summary: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111:3167-3184; y Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30:2369-2413.

ajustando en función del sesgo de supervivencia.[64] En su análisis, la *cirugía temprana*, definida como la cirugía realizada durante la hospitalización inicial por una EI, se asoció al descenso de la tasa de mortalidad, con una reducción absoluta del riesgo del 5,9%.[64] En un análisis de subgrupos, la cirugía confirió un beneficio de supervivencia en pacientes con indicaciones más importantes de cirugía, infección por *S. aureus*, episodios de embolia y accidente cerebrovascular. La necesidad de una respuesta definitiva sobre la EI y la cirugía ha dado lugar a la Early Surgery in Infective Endocarditis Study (ENDOVAL 1), el primer estudio prospectivo y aleatorizado en curso sobre la EI.[65] En un segundo estudio aleatorizado, Early Surgery Versus Conventional Treatment in Infective Endocarditis (EASE), se están evaluando los efectos en la mortalidad intrahospitalaria y los episodios clínicos de embolia de una cirugía muy temprana (en 48 h) en pacientes con EVN, insuficiencia valvular izquierda grave y vegetaciones grandes (ClinicalTrials.gov, NCT00750373). Los resultados iniciales del criterio de valoración principal de muerte más episodios de embolia en las primeras 6 semanas de aleatorización en el estudio EASE fueron mejores en el grupo de cirugía temprana en comparación con el tratamiento convencional (3 frente a 23%; $P = 0{,}014$).

En los pacientes elegidos para el tratamiento quirúrgico debe pensarse en obtener una angiografía coronaria en el preoperatorio en varones mayores de 40 años, mujeres posmenopáusicas y pacientes con riesgo alto de enfermedad arterial coronaria. Hay que tomar algunas precauciones en caso de vegetaciones grandes en la válvula aórtica, una situación en la que se puede plantear la TC coronaria para evaluar la anatomía coronaria si la frecuencia cardíaca lo permite. Todos los pacientes con síntomas neurológicos deben someterse a una TC cerebral para aclarar la naturaleza y el alcance de la enfermedad y para identificar una hemorragia antes de la cirugía. En estos momentos, los resultados de la cirugía dependen de muchos factores, como son el estado del paciente en el preoperatorio, el momento de la cirugía, las técnicas quirúrgicas utilizadas y el tratamiento postoperatorio. Los factores predictivos de muerte en el preoperatorio son una clasificación más alta según la New York Heart Association (NYHA), edad mayor del paciente y presencia de insuficiencia renal.[55-58,66,67] Una enfermedad más agresiva de duración menor, por ejemplo por *S. aureus*, también se asocia a una tasa de mortalidad quirúrgica mayor.[29]

La intervención quirúrgica temprana en la fase aguda, en especial en presencia de infección no controlada, puede parecer un riesgo en caso de duda sobre los efectos de introducir un material protésico en un campo que presenta una gran infección, con la posibilidad de provocar una insuficiencia y la recurrencia de la EI. Algunos investigadores han descrito que la intervención quirúrgica durante la fase aguda de la EI se asoció al aumento del riesgo de EVP persistente o recurrente precoz,[61,68] mientras que otros no pudieron confirmar estas afirmaciones,[50,69-71] en especial en la enfermedad valvular mitral.[59,68] Al disponer de mayor experiencia y buenos resultados se puede confirmar la tendencia a realizar una cirugía más temprana en los pacientes con EI. El resultado quirúrgico final parece guardar poca relación con la duración e intensidad del tratamiento con antibióticos antes de la cirugía.[71] No obstante, es importante alcanzar las concentraciones bactericidas adecuadas de los antibióticos para matar las bacterias que entren en la circulación durante el desbridamiento quirúrgico. En general, cuando está indicada la cirugía el pronóstico mejora si aquella se realiza en un primer momento, antes de que la situación general del paciente se haya deteriorado aún más.[50,51,64,72]

La elección de la técnica quirúrgica es importante para los resultados tanto a corto como a largo plazo. En caso de EI de la válvula mitral, la reparación valvular debe realizarse en cuanto sea posible, ya que la tasa de mortalidad es menor (0 a 9%) en comparación con la sustitución valvular mitral (5 a 25%) y presenta tasas bajas de infección recurrente.[72-75] Las tasas de supervivencia a 10 años en caso de reparación de la válvula mitral son del 80%[76] en comparación con el 61% después de la sustitución valvular mitral.[57] En cuanto a la EI de la válvula aórtica, el reemplazo con homoinjerto puede ser la mejor opción en términos de reducción de la EI recurrente,[67] si bien se puede asociar a una tasa mayor de complicaciones tardías relacionadas con la válvula.[76] Los homoinjertos también son mejores en caso de que la destrucción perianular causada por la infección sea extensa.[77,78]

Insuficiencia cardíaca

La IC es la causa de muerte más frecuente de la EI, y habitualmente es consecuencia de una disfunción valvular relacionada con la infección, por ejemplo, una insuficiencia por la destrucción de la válvula, perforación

valvular o rotura de las cuerdas infectadas, aunque también puede deberse a una fístula que provoca un cortocircuito intracardíaco o, en casos menos frecuentes, a la obstrucción por una vegetación. La endocarditis complicada por la insuficiencia aórtica aguda se asocia a un riesgo especialmente alto porque es mal tolerada y provoca una IC de evolución rápida en la mayoría de los casos.[60] El riesgo de IC también aumenta en presencia de patógenos virulentos como *S. aureus*, estreptococos hemolíticos de los grupos A, B, C, F y G y *Streptococcus pneumoniae*.[52] La IC puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento del paciente, por lo que deben evaluarse periódicamente sus signos y síntomas.[79]

Según los estudios observacionales, la IC comporta un pronóstico peor con tratamiento médico solo y confiere un riesgo quirúrgico más alto. Las tasas de mortalidad operatoria de la EI varían entre el 6 y el 11% en ausencia de IC en comparación con el 11 al 35% cuando ya se ha desarrollado la IC.[12,60,80] En los primeros estudios observacionales las tasas de mortalidad de los pacientes tratados quirúrgicamente con IC descompensada son siempre menores que en los casos que reciben tratamiento conservador.[52,56] No hay estudios aleatorizados en pacientes con IC como complicación de la EI en los que se haya comparado el tratamiento quirúrgico con el tratamiento médico, y es probable que se haya introducido un sesgo de tratamiento en los estudios observacionales existentes. Los datos más convincentes sobre el beneficio del tratamiento quirúrgico en la EI complicada por una IC se deben a Vikram et al.,[62] quienes aplicaron un análisis de tendencias para abordar el sesgo de selección y encontraron una reducción significativa de la tasa de mortalidad con cirugía en comparación con el tratamiento conservador (razón de riesgo instantáneo [HR]: 0,22; intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,08 a 0,53) en los pacientes con EVN izquierda e IC moderada o grave, mientras que pacientes con IC leve o sin IC no se beneficiaron de la cirugía. Estos resultados difieren de los obtenidos en un análisis reciente de la puntuación de tendencias realizado por el International Collaboration on Endocarditis (EIC). Aunque la cirugía temprana demostró ser beneficiosa en el grupo en su conjunto, no confirió ningún beneficio de supervivencia en el subgrupo de pacientes con IC cuando se comparó con el tratamiento médico.[64] El análisis de tendencias de la EIC está limitado por la incapacidad de clasificar la gravedad o el momento de presentación de la IC. La inclusión de formas más leves de IC puede explicar en parte la ausencia del beneficio del tratamiento quirúrgico.[64] A pesar de esas limitaciones, la presencia de una IC moderada o grave es indicación de clase I para el tratamiento quirúrgico y constituye la indicación principal para la cirugía en la mayoría de los casos de EI tratada quirúrgicamente (22 a 71%).[61,67] Cuando sea posible, la cirugía debe realizarse antes de que se desarrolle la IC intratable, ya que la muerte en el postoperatorio está relacionada con la intensidad del deterioro hemodinámico en el momento de la cirugía.[57] El beneficio en la mortalidad es más evidente cuando la cirugía se realiza en etapas tempranas de la enfermedad[56] y no hay signos que avalen que el retardo en su realización para administrar más antibióticos mejore los resultados. El pequeño riesgo potencial de EI recurrente (2 a 7%) que se detecta después de la cirugía en la fase aguda es mucho menor que la tasa de mortalidad por IC no controlada.[50,81]

Absceso

El absceso cardíaco, o la extensión de la infección más allá de las valvas de una válvula, se presenta en el 8 al 40% de los pacientes con EVN,[1,82] principalmente en la región del anillo aórtico, y se ha descrito en el 30 al 100% de los casos de EVP.[43,73,82,83] La invasión perianular es más frecuente en las válvulas bioprotésicas durante el primer año de postoperatorio en comparación con las infecciones más tardías, mientras que la enfermedad invasora se presenta en las válvulas mecánicas, con independencia del tiempo transcurrido desde su implantación.[84]

Los factores predictivos más importantes de la aparición de un absceso comprenden la afectación de la válvula aórtica, el UDVP y bloqueo auriculoventricular (AV) nuevo o un bloqueo de rama como consecuencia de la extensión de la infección por el sistema de conducción.[82,85] El desarrollo de un bloqueo AV o de rama nuevo tiene un valor predictivo positivo del 77%, pero una sensibilidad relativamente baja (42%) para la formación del absceso.[82] La presencia del bloqueo intraventricular (bloqueo de rama o hemibloqueo) también tiene implicaciones pronósticas, con tasas de mortalidad del 31% en comparación con el 15% en pacientes sin bloqueo.[86] La extensión perianular es más frecuente en pacientes con EI por *S. aureus*,[87] y debe sospecharse en pacientes con EVN con infección no controlada o deterioro hemodinámico agudo. Todos los pacientes con EVP que afecte a la válvula aórtica tienen un riesgo alto de presentar un absceso y debe descartarse su presencia mediante ETE.

La llegada de los antibióticos al tejido extravalvular es difícil, lo que explica que las tasas de mortalidad de los pacientes que tienen un absceso que reciben tratamiento médico pueden ser de hasta el 75% o mayor.[87,88] Por lo tanto, se prefiere el tratamiento quirúrgico en la mayoría de los casos cuando aparece el absceso, describiéndose en muchas series,[89,90] aunque no en todas,[57] unas tasas de mortalidad operatorias que no difieren significativamente de las alcanzadas por los pacientes operados cuando aún no se ha formado el absceso. Si el procedimiento quirúrgico es radical, con resección completa de la cavidad del absceso y restauración de una hemodinámica casi normal, el absceso prequirúrgico no es un factor predictivo de muerte quirúrgica precoz ni de la tasa de reinfección.[58] Un número muy pequeño de pacientes con abscesos puede recibir tratamiento médico, siempre que se vigile muy estrechamente la progresión de la enfermedad mediante ETE seriada.[91] Las contraindicaciones del tratamiento médico son bloqueo cardíaco, insuficiencia valvular grave o empeoramiento de la misma y dehiscencia de la válvula protésica. Si alguna de esas afecciones se presenta durante el tratamiento médico, debe intentarse la intervención quirúrgica con rapidez.[91]

Las fístulas aortocavitarias son una complicación muy poco frecuente del absceso aórtico, con una prevalencia global del 1,7% que aumenta hasta el 5,8% en pacientes con EVP en la serie más grande (n = 76) recopilada hasta la fecha.[92] Aunque la ETE no se realizó en todos los pacientes, detectó el 97% de las fístulas, mientras que la ETT detectó solo el 53%.[92] En esta serie, el 87% de los pacientes se sometieron a cirugía. El resultado clínico de una fístula aortocavitaria es malo, con una tasa de mortalidad intrahospitalaria del 42%. Se asocia a IC y necesita cirugía urgentemente.[92]

Episodios de embolia

La incidencia de episodios de embolia clínicamente significativos en la EI varía del 40 al 50% en análisis prospectivos.[11,93] El accidente cerebrovascular representa el 50 al 65% de esos casos, y es un factor contribuyente mayor de la morbilidad y la mortalidad asociadas a EI.[94] La mayoría de los accidentes cerebrovasculares se diagnostican antes de que comience el tratamiento con antibióticos,[94,95] y la mayoría de los «accidentes cerebrovasculares prevenibles», definidos como aquellos que se presentan después de iniciar el tratamiento, aparecen en etapas tempranas. Además, la frecuencia de embolia disminuye muchísimo después de comenzar la administración de los antimicrobianos.[52,96]

Los factores clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos asociados a embolización en la EI se resumen en la tabla 43-6.[97] Los factores de riesgo ecocardiográficos de embolia son el tamaño, la morfología y la localización de la vegetación.[98] En un metaanálisis de 10 estudios en los que participaron 738 pacientes, el 37% de los 323 casos que tenían vegetaciones mayores de 10 mm de diámetro tuvieron una embolia, un riesgo casi tres veces mayor que el de los pacientes con vegetaciones más pequeñas.[99] Los investigadores también han demostrado en todos los casos que la EI secundaria a *S. aureus* se asocia a tasas mayores de embolia cerebral sintomática.[100,101] Los datos también apuntan a que las vegetaciones de la válvula mitral, en especial las de la valva anterior, se asocian al riesgo más alto de embolia y accidente cerebrovascular (21-32% con EI de la válvula mitral frente a 11-15% con EI de la válvula aórtica).[9,95] El grado de movilidad de la vegetación también predice el riesgo de embolia.[102] Cuando las embolias sean silentes, evaluadas mediante TC cerebral y toracoabdominal, y se engloban todas las embolias clínicamente evidentes, la tasa compuesta de episodios de embolia es especialmente alta (83%) cuando las vegetaciones son muy grandes (> 15 mm) y móviles.[102]

TABLA 43-6 Factores de riesgo de embolia

CLÍNICOS	MICROBIOLÓGICOS	ECOCARDIOGRÁFICOS
Embolia previa	*Staphylococcus aureus*	Infección de válvula mitral
Síntomas de corta duración	*Candida* spp.	Infección de válvula protésica
Edad mayor	*Abiotrophia* spp.	Extensión perivalvular
Fibrilación auricular	HACEK	Vegetación que aumenta de tamaño con el tratamiento Número de vegetaciones Movilidad y tamaño (> 10 mm)

HACEK, Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella.

Si bien las directrices actuales indican que la cirugía puede realizarse cuando los episodios de embolia se presentan durante el tratamiento antimicrobiano, muchos expertos proponen que se realice antes una intervención quirúrgica preventiva, si bien los datos que apoyan esta postura son escasos. En un estudio prospectivo observacional de pacientes con indicaciones para la cirugía relacionadas solo con la embolia se describieron menos muertes y menos complicaciones embólicas si la cirugía se realizaba en los 7 días siguientes al diagnóstico, aunque las diferencias en el tamaño y la movilidad de la vegetación fueron evidentes entre los dos grupos.[103] Si el paciente tiene otra indicación para el tratamiento quirúrgico, como una insuficiencia valvular importante o IC, es más sencillo tomar la decisión de la cirugía porque se conseguirá un objetivo doble. Asimismo, se puede plantear la cirugía después de un episodio único de embolia en pacientes con vegetación persistente, cuando se considere que el riesgo de que se repita la embolia es alto en función de los parámetros clínicos, microbiológicos o ecocardiográficos.[104,105] No sabemos si la cirugía está justificada cuando hay una vegetación móvil grande sin signos de embolia. No obstante, es mejor realizar la cirugía precozmente cuando el objetivo es prevenir los episodios de embolia, ya que la tasa de embolia disminuye significativamente después de las primeras 1 o 2 semanas de tratamiento médico.[106]

Una vez producido el accidente cerebrovascular, el riesgo de posible daño neurológico futuro durante la circulación extracorpórea es motivo de preocupación. Los pacientes que han tenido ataques isquémicos transitorios (AIT) o un accidente cerebrovascular asintomático parecen tener un riesgo bajo de nuevas complicaciones neurológicas durante la circulación extracorpórea, y estos resultados no deben retrasar una cirugía necesaria.[107] El momento óptimo de la cirugía después del accidente cerebrovascular isquémico sintomático no está tan claro.[104,105,107,108] Basándose en los datos más recientes, la cirugía puede realizarse 72 h o más después de un infarto cerebral isquémico, con un riesgo del 3 al 6% de secuelas neurológicas y buenas posibilidades de recuperación a largo plazo.[104] Por lo tanto, en presencia de indicaciones quirúrgicas urgentes como la IC, una infección no controlada o signos de alto riesgo de embolia recurrente, se acepta en general que la cirugía no debe posponerse.[53] En presencia de una hemorragia intracraneal, el pronóstico neurológico es más reservado y el tratamiento quirúrgico debe retrasarse hasta 1 mes.[105] Las decisiones quirúrgicas deben tomarse en colaboración con los neurólogos y, en algunos casos, también con los neurocirujanos además de los cardiólogos, los cirujanos cardiotorácicos y especialistas en enfermedades infecciosas.

En pacientes con indicios de hemorragia en la TC se recomienda obtener una angiografía cerebral porque entre el 10 y el 50% de esos pacientes tienen un aneurisma micótico (AM) roto.[108,109] Los AM se presentan en el 1,2 al 5% de los pacientes con EI y son consecuencia de la embolización de las vegetaciones a los vasa vasorum.[110,111] La infección se disemina a continuación hacia la íntima y a través de las paredes del vaso.[110,111] Los AM se asocian a una mayor tasa de mortalidad, que varía entre el 30% para los aneurismas no rotos y el 80% para los aneurismas rotos.[112] La localización más frecuente de un AM es en los lugares de ramificación de las arterias cerebrales, pero también se pueden afectar las arterias viscerales y las arterias de las extremidades. En ausencia de signos o síntomas no está indicado proceder a la detección sistemática rutinaria del AM pero cuando haya síntomas que indiquen su presencia, como un defecto neurológico focal o cefaleas intensas localizadas, se obtiene a menudo una angiografía con resonancia magnética (ARM) como paso inicial. La angiografía convencional es el procedimiento de elección para el diagnóstico, en especial cuando el estudio de imagen invasivo no es concluyente.[110]

Una vez establecido el diagnóstico de AM intracraneal se recomienda el seguimiento con angiografías seriadas. Si el AM aumenta de tamaño o sangra se debe proceder con prontitud a su reparación.[108] El tratamiento endovascular es menos invasivo y ofrece una alternativa viable a la colocación de clips o ligaduras quirúrgicas. Se recomienda diferir la cirugía cardíaca hasta 2 semanas en pacientes con AM cerebral que se ha roto o cuando se ha reparado, pero se valorará la cirugía en un momento más temprano cuando haya un AM aislado y se pueda reparar correctamente, y el riesgo de hemorragia con la circulación extracorpórea se considere bajo.[113] Un AM intracraneal cura a menudo con tratamiento médico, mientras que un AM extracraneal se rompe, por lo que se recomienda su reparación preventiva. Los síntomas de la rotura de un AM extracraneal son una diarrea masiva (rotura de un AM en el intestino) o hematuria y aumento de la presión arterial (rotura de un AM renal).

Si bien se ha demostrado en algunos modelos con animales que el ácido acetilsalicílico reduce el tamaño de la vegetación y sus embolias, en un estudio clínico aleatorizado reciente no se demostró ningún beneficio en relación con la tasa de embolización o en pacientes que reciben ácido acetilsalicílico. Es interesante que los pacientes que recibieron ácido acetilsalicílico en ese estudio tuvieron una tasa elevada de complicaciones hemorrágicas,[114] por lo tanto, no se recomienda utilizar de manera sistemática el ácido acetilsalicílico con el único objetivo de prevenir los episodios de embolia, pero puede continuar en pacientes con otras indicaciones clínicas para el tratamiento del ácido acetilsalicílico.[1] Los riesgos y beneficios de la anticoagulación en caso de EI se comentan en la sección siguiente en el contexto de la EVP.

Infecciones de la válvula protésica

La EI de válvula protésica puede ser devastadora. El aumento de la frecuencia de invasión paravalvular, en especial en la EVP temprana, da lugar a una incidencia mayor de complicaciones como IC, fiebre persistente o anomalías nuevas de la conducción en comparación con la EVN. Las tasas de mortalidad intrahospitalaria en caso de EVP varían entre el 13 y el 25%, con unas tasas de mortalidad a largo plazo que varían entre el 29 y el 48%.[10,69,84,115] La *EVP temprana,* definida como aquella que se presenta en el primer año de postoperatorio, se asocia a una tasa de mortalidad particularmente alta[10] y es más probable que se asocie a invasión paravalvular y lesiones valvulares hemodinámicamente significativas.

La frecuencia de EVP es máxima durante los primeros 3 meses después de la implantación y se mantiene alta hasta el sexto mes de postoperatorio, para disminuir gradualmente a una velocidad relativamente constante del 0,3 al 0,8% por año a los 12 meses y con posterioridad.[116-118] El riesgo de infección puede ser mayor con válvulas mecánicas durante el primer año tras su implantación pero aumenta con el tiempo en la válvula bioprotésica, de manera que no se encuentran diferencias globales en las tasas de infección entre los dos tipos de válvulas a los 5 años de postoperatorio.[117,118] Los pacientes con válvulas protésicas que desarrollan bacteriemia nosocomial tienen un riesgo alto de desarrollar EVP, con una incidencia del 11%.[119]

El tratamiento anticoagulante es controvertido, si bien se acepta que no es importante introducir anticoagulantes en pacientes que no los necesiten por otros motivos. La mayoría de los expertos siguen administrando anticoagulantes durante el tratamiento de la EI de válvula mecánica, si bien es una indicación que ha sido puesta en duda, en especial en poblaciones de pacientes con riesgo alto de embolia como son los que tienen infección por *S. aureus,* durante la primera o las dos primeras semanas de tratamiento.[120] En pacientes con EVP por *S. aureus* con embolia se recomienda suspender la anticoagulación durante 2 semanas.[1] Cuando deba continuar, se suspenderá la anticoagulación oral durante la fase aguda y se reemplazará con heparina no fraccionada por vía intravenosa.

Algunos resultados clínicos ayudan a identificar a los pacientes con EVP que tienen un riesgo alto de complicaciones y muerte cuando reciben tratamiento médico solo. Los pacientes que desarrollan soplos patológicos o IC moderada o grave como consecuencia de una disfunción valvular, fiebre durante más de 10 días a pesar del tratamiento médico adecuado, bloqueo cardíaco de nueva aparición o signos ecocardiográficos de absceso o dehiscencia valvular tienen un riesgo alto de presentar complicaciones significativas y muerte. Es improbable que estos casos respondan al tratamiento médico solo.[121,122] La adición de la cirugía al plan de tratamiento en los pacientes de riesgo alto aumenta las tasas de supervivencia, reduce las recaídas y las rehospitalizaciones por cirugía valvular.[121,123,124] La EVP por *S. aureus* se asocia a un pronóstico especialmente grave, con tasas de mortalidad que varían entre el 28 y el 82%.[68,69,121,122,125] La cirugía parece mejorar los resultados en la EVP por *S. aureus* con independencia de la presencia de complicaciones cardíacas.[125] Las indicaciones de tratamiento quirúrgico de la EVP no son absolutas y deben aplicarse prestando atención especial a los riesgos y beneficios relativos en un paciente dado, por ejemplo, los datos observacionales apoyan el tratamiento médico solo de los pacientes con EVP de inicio tardío causada por *Streptococcus viridans,* microorganismos del grupo *Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella* o *Kingella* (HACEK) o enterococos sin indicios de invasión paravalvular o disfunción valvular.[126] Si solo se pretende administrar tratamiento médico, es necesario que el seguimiento sea estricto y sistemático.

Infecciones del dispositivo cardíaco

Las infecciones del dispositivo cardíaco (IDC) son cada vez más importantes y representan una causa de morbilidad y mortalidad después de la implantación del dispositivo. La incidencia publicada varía del

1 al 5,6% en series recientes,[127-130] y el 10-15% de todas las IDC afectan a un electrodo intracardíaco. Este tipo de infección se clasifica como *endocarditis del dispositivo.*[131,132] Aunque no se han estudiado sistemáticamente, parece que las tasas de infección del desfibrilador automático implantable (DAI) son al menos del 0,8 al 1,5% en dispositivos que no requieren toracotomía.[133-135] En la población del Medicare las tasas de implantación de DAI aumentaron mucho entre 1990 y 1999, con el aumento consecuente de las infecciones desde 0,94 a 2,11 por 1.000 beneficiarios del Medicare. Este incremento relativo del 124% puede representar tanto el incremento del número absoluto de pacientes con dispositivos intracardíacos como el aumento de los años de riesgo en la cohorte.[136] Cabe esperar que las tasas de infección de dispositivos aumenten aún más tras ampliarse las indicaciones para los desfibriladores y marcapasos biventriculares.[137-140]

La importancia de las IDC se acentúa, además, cuando se tiene en cuenta el coste del tratamiento de referencia, que incluye la extracción de todo el dispositivo, la administración de antibióticos intravenosos y, en la mayoría de los casos, la reimplantación.[141] Una vez confirmada la endocarditis del dispositivo u otra infección complicada del dispositivo, se recomienda administrar de 4 a 6 semanas de tratamiento con los antibióticos adecuados basados en el antibiograma.[142] Se puede llegar al diagnóstico de endocarditis por el dispositivo utilizando los criterios de Duke modificados para los electrodos del marcapasos, que también incorporan las embolias de pulmón y los síntomas locales del bolsillo. Además, si un paciente con un dispositivo cardíaco implantado tiene signos y síntomas típicos de EI derecha o izquierda como soplos, bacteriemia recurrente o persistente (> 4 días con antibióticos adecuados) con un microorganismo típico o hematuria microscópica, se considerará que las posibilidades de endocarditis del dispositivo son altas en el diagnóstico diferencial. El estudio inicial cuando se sospecha la endocarditis del dispositivo es la ETE, ya que la visualización de las vegetaciones en los electrodos intracardíacos es mejor con la ETE que con la ETT. No obstante, los resultados negativos en la ETE no excluyen la posibilidad de IDC en el entorno clínico apropiado, en especial si el paciente tiene una bacteriemia de grado alto sin otra explicación. Los pacientes que tengan bacteriemia e IDC no complicada y no localizada deben recibir de 10 a 14 días de tratamiento antimicrobiano después de la extracción del dispositivo.[142] *Staphylococcus epidermidis* y *S. aureus* son los microorganismos infectantes más habituales.[128,141,143] El tratamiento provisional debe comenzar de acuerdo con esta posibilidad y se adaptará en función de la identificación y sensibilidad del microorganismo responsable.

Dado que las tasas de recaída y muerte son inaceptablemente altas en pacientes con extracción incompleta del dispositivo, se recomienda la extracción completa del sistema en caso de IDC, además del tratamiento antibiótico.[128,141] La extracción puede realizarse usando un estilete de bloqueo, una vaina o láser percutáneo, y se tiene éxito en la extracción completa en el 95% de los casos.[142,144] Históricamente, se ha recomendado extraer las vegetaciones mayores de 1 cm a través de un procedimiento quirúrgico abierto,[145-147] si bien se ha descrito la extracción percutánea en vegetaciones de hasta 7 cm de longitud sin complicaciones.[128,148] Antes de la extracción percutánea de un electrodo intracardíaco se recomienda obtener un ecocardiograma con contraste para descartar el cortocircuito cardíaco derecha-izquierda, en especial cuando hay una vegetación grande evidente. En el momento de extraer el dispositivo deben obtenerse cultivos del bolsillo y de todas las puntas y mallas. La extracción quirúrgica es necesaria en caso de electrodos epicárdicos o en presencia de un cortocircuito derecha-izquierda, y se puede plantear en caso de una vegetación móvil grande sobre el electrodo. En pacientes dependientes del marcapasos se requiere la estimulación temporal situando el marcapasos en el mismo lado de la infección, en una zona proximal a la zona infectada.[149] La mayoría de los autores recomiendan esperar al menos 7 o 10 días antes de reemplazar el dispositivo en el lado contralateral y hasta que los hemocultivos seriados sean estériles y no haya signos de infección.

Las medidas preventivas pueden reducir las IDC. La fiebre previa a la implantación, la utilización de la estimulación temporal con un electrodo de marcapasos antes de la implantación y la reintervención precoz incrementan el riesgo de infección.[150] Las infecciones se adquieren en el momento de implantación del dispositivo o durante la manipulación posterior, y a menudo son latentes. En un metaanálisis y en un estudio controlado y aleatorizado sobre la profilaxis antibiótica antes de la implantación de un marcapasos se ha demostrado un efecto protector uniforme, y el uso de antibióticos profilácticos antes de la implantación del dispositivo debe considerarse el tratamiento de referencia.[151,152]

Resultados y tratamiento a largo plazo

Los pacientes que sobreviven a la hospitalización inicial por una EI sufren complicaciones a largo plazo relacionadas con los factores predisponentes que condujeron a la infección inicial, el daño valvular progresivo o la válvula cardíaca protésica implantada en respuesta a la infección inicial. La *recaída,* definida como la reaparición de la EI en los 6 meses siguientes al tratamiento por el mismo microorganismo, se produce aproximadamente en el 3% de los casos.[69,70,153] La recurrencia, es decir, la infección con un microorganismo diferente o la infección más de 6 meses después del episodio inicial, se presenta en el 2,5 al 12,3% de los supervivientes al ingreso hospitalario.[10,69,153,154] Asimismo, se ha señalado que la probabilidad de supervivencia sin recurrencia es menor en los varones y en los ancianos.

Entre el 20 y el 47% de los pacientes con EI que recibieron tratamiento médico necesitaron finalmente la sustitución valvular, la mayoría en los primeros 2 años de seguimiento.[69,70,153] Cuando la sustitución valvular tiene lugar durante el episodio agudo de EI o durante el período de seguimiento existe riesgo de complicaciones asociadas a las válvulas cardíacas protésicas, incluidos la degeneración valvular, los episodios de tromboembolia, la hemorragia y la infección recurrente.[155] Las tasas de mortalidad a largo plazo en supervivientes al ingreso hospitalario son muy variables en las series publicadas, y las tasas de supervivencia a 10 años varían del 48 al 80%.[59,61,70] La edad mayor y la endocarditis recurrente son factores predictivos significativos de muerte en el período de seguimiento.[153]

Una vez finalizado el ciclo de antibióticos, deben extraerse cuanto antes las vías permanentes utilizadas para el tratamiento.[1] Deben obtenerse hemocultivos de seguimiento a los 5 o 7 días después de suspender los antibióticos para confirmar la eficacia del tratamiento. La ETT debe repetirse después del tratamiento para comprobar la extensión de las anomalías valvulares residuales y restablecer la hemodinámica basal después de la reparación o sustitución valvular, y se debe informar a los pacientes sobre la profilaxis antibiótica porque representa un grupo de riesgo alto de EI recurrente. Además, se derivará a los pacientes para tratamiento dental si fuera necesario y se programará un seguimiento periódico para evaluar los síntomas de IC y la progresión de la enfermedad valvular.[1]

Prevención

Aproximadamente dos tercios (53 a 70%) de los pacientes con endocarditis tienen enfermedad cardíaca preexistente,[9,52,156] pero no se han realizado estudios prospectivos, aleatorizados y controlados con placebo en los que se evalúe la prevención de la EI. Históricamente, la AHA había basado sus recomendaciones para la profilaxis de la endocarditis en la sensibilidad *in vitro* de los microorganismos conocidos que causan la EI, en modelos de EI con animales y en la suposición de que la profilaxis puede prevenirla. Sin embargo, la eficacia de la profilaxis antibiótica para la prevención de la EI fue motivo de controversia y la AHA revisó en 2007 sus directrices de prevención de la EI para reflejar la escasez de datos. En las directrices de la AHA de 2007 sobre la prevención de la EI se llegó a la conclusión de que la mayoría de los pacientes tienen un riesgo mayor de EI como consecuencia de la bacteriemia asociada a las actividades diarias, como cepillarse los dientes, que por la mayoría de los procedimientos dentales o médicos. Solo un pequeño número de casos de EI pueden prevenirse mediante profilaxis y el riesgo de acontecimientos adversos asociados a los antibióticos probablemente anule cualquier beneficio. El mantenimiento de una salud bucal óptima fue más importante que el empleo de antibióticos profilácticos antes de un procedimiento dental.[2]

Las directrices de la AHA revisadas en 2007 sobre la prevención de la EI recomiendan utilizar los antibióticos antes de los *procedimientos dentales,* definidos como manipulación de las encías o de las regiones periapicales de los dientes o perforación de la mucosa bucal, solo en pacientes con el riesgo más alto de complicaciones relacionadas con la EI, ya que tienen más probabilidades de obtener beneficios de la profilaxis antibiótica (tal como se define en la tabla 43-7).[2] Los antimicrobianos se dirigen principalmente a estreptococos del grupo *viridans.* Por otra parte, se recomienda utilizar regímenes profilácticos también en pacientes de riesgo alto que se someten a procedimientos invasivos del aparato respiratorio o con infecciones que afectan a la piel o los tejidos musculoesqueléticos. Por el contrario, ya no se recomienda

TABLA 43-7 Afecciones cardíacas y regímenes antibióticos recomendados con el riesgo más alto de resultados adversos por la endocarditis infecciosa en los que es razonable administrar la profilaxis dental

AFECCIONES CARDÍACAS	RÉGIMEN ANTIBIÓTICO PROFILÁCTICO*	RÉGIMEN ANTIBIÓTICO PROFILÁCTICO EN PACIENTES ALÉRGICOS A PCN*
Válvula cardíaca protésica o material protésico utilizado para la reparación valvular cardíaca Episodio previo de EI CC cianótica no reparada (incluye derivaciones y conductos paliativos) CC reparada completamente con material o dispositivo protésico durante los primeros 6 meses después del procedimiento CC reparada con comunicaciones residuales en el lugar del parche o dispositivo protésico o adyacentes a él Trasplante cardíaco con valvulopatía cardíaca	*El paciente puede tomar los fármacos por vía oral:* amoxicilina 2 g *No puede tomar los fármacos por vía oral:* ampicilina 2 g i.m. o i.v. *o* cefazolina o ceftriaxona 1 g i.m. o i.v.	*El paciente puede tomar los fármacos por vía oral:* cefalexina 2 g *o* cefalosporina oral de primera o segunda generación en dosis equivalentes *o* clindamicina 600 mg *o* azitromicina o claritromicina 500 mg *No puede tomar los fármacos por vía oral:* cefazolina o ceftriaxona 1 g i.v. *o* clindamicina 600 mg i.v.

*Los antibióticos se administran en dosis únicas 30 a 60 min antes del procedimiento.
Evite las cefalosporinas en pacientes con reacciones de hipersensibilidad inmediata a penicilinas o ampicilina.
Evite la administración i.m. en pacientes que reciben anticoagulantes.
CC, cardiopatía congénita; *EI,* endocarditis infecciosa; *i.m.,* intramuscular; *i.v.,* intravenosa; *PCN,* penicilina.
Tomado de Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736-1754.

profilaxis en pacientes sometidos a procedimientos rutinarios digestivos o genitourinarios (GU).

Algunos investigadores se han mostrado reticentes al cumplir algunos cambios introducidos en las directrices de la AHA de 2007 y se desvían ligeramente de otras directrices publicadas como las del National Institute for Health and Clinical Excellence y las de la ESC.[3,157] En una revisión reciente del Cochrane se llegó a la conclusión de que no había datos que confirmasen si la profilaxis antibiótica fue eficaz en la prevención de la EI, pero solo incluyeron un estudio de casos y controles con 349 pacientes.[158] Puede decirse que el riesgo real de los antibióticos es bajo y que es mejor pasarse de cauto y administrar la profilaxis antibiótica hasta que se presenten datos que rebatan su eficacia, teniendo en cuenta no obstante los deseos del paciente.[159] Necesitamos estudios prospectivos y aleatorizados para definir la importancia de la profilaxis antibiótica en la EI de una vez, y para todos los casos. Estos estudios serán difíciles de realizar, ya que las afecciones cardíacas predisponentes son muy variadas y se necesitaría un tamaño de la muestra muy amplio para obtener resultados significativos.

Directrices futuras

Todavía es difícil identificar a los pacientes con riesgo de presentar resultados clínicos malos. En algunos estudios se ha estudiado la correlación entre biomarcadores cardíacos, como la troponina cardíaca o el péptido natriurético cerebral, con episodios adversos en pacientes con EI.[160,161] Los resultados de esos estudios piloto son prometedores y justifican continuar investigando en esta línea.

Las directrices futuras del tratamiento de la EI incluyen algunos fármacos preventivos y terapéuticos novedosos. Como ya hemos comentado, la daptomicina es prometedora en la era de microorganismos multirresistentes. Asimismo, se han investigado varias terapias nuevas con antígenos, anticuerpos monoclonales e inmunoglobulinas frente a *S. aureus* para la prevención y el tratamiento de la bacteriemia e infecciones, pero el beneficio clínico ha sido escaso.[162,163] El pagibaximab, un anticuerpo monoclonal dirigido frente al ácido lipoteicoico, un componente de la pared celular de bacterias grampositivas, parece ser prometedor y se encuentra en investigación en lactantes de peso bajo al nacer para la prevención de infecciones por *S. aureus* (ClinicalTrials.gov, NCT00646399).

Es necesario cambiar el enfoque para entender mejor la EI. Para obtener las evidencias de calidad que necesitamos para tomar decisiones terapéuticas que mejoren los resultados de nuestros pacientes tenemos que sacar partido de los últimos avances en sistemas de tecnología e información. El esfuerzo internacional en este campo nos brinda la oportunidad de compartir datos y llevar a cabo estudios prospectivos de cohortes a gran escala, gracias a la creación de la red de investigación International Collaboration of Endocarditis (ICE), cuya primera fase consistió en fusionar todas las bases de datos existentes en una única base de datos de análisis a partir de la cual se están realizando estudios descriptivos retrospectivos. La segunda fase, el ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS), implicó el desarrollo de una base de datos mundial de gran tamaño de pacientes con EI cuyos resultados clínicos, ecocardiográficos y microbiológicos se definieron aplicando métodos predefinidos estandarizados. Se incluyeron 4.794 pacientes procedentes de 64 centros de 28 países que cumplían los criterios de Duke de EI definitiva. Su carácter multinacional aporta la visión global de la EI, al contrario que las series de casos relativamente pequeñas procedentes en su mayoría de centros aislados. Las iniciativas de los investigadores del ICE continúan con una fase de reclutamiento específica del proyecto, que se conoce como *EIC-Plus.* La identificación de los pacientes con riesgo alto de complicaciones y el abordaje de esta población con tratamiento preventivo es uno de los muchos beneficios posibles. Se espera que la información obtenida con estas iniciativas pueda aplicarse al diseño y la realización de estudios controlados y aleatorizados de estrategias de tratamiento que aporten las evidencias definitivas necesarias para facilitar la toma de decisiones terapéuticas.

Conclusiones

A pesar de que ahora conocemos mejor la patogenia de la EI y de que disponemos de métodos mejores para su diagnóstico y tratamiento, la tasa de mortalidad global no ha variado mucho en los últimos 50 años. La utilización de bases de datos globales, como la del ICE, puede mejorar nuestros conocimientos sobre esta enfermedad heterogénea y nos permitirá identificar las poblaciones con riesgo de EI y de sus complicaciones, y crear lazos de colaboración entre investigadores que nos llevarán a nuevos tratamientos y estrategias preventivas.

Agradecemos al Dr. Christopher H. Cabell su contribución a este capítulo en ediciones anteriores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association—executive summary. Endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111:3167-3184.
2. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736-1754.
3. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version, 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30:2369-2413.
4. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;96:200-209.
5. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2023-2029.

6. Olaison L, Hogevik H. Comparison of the von Reyn and Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis: a critical analysis of 161 episodes. *Scand J Infect Dis* 1996;28:399-406.
7. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-638.
8. Cabell CH, Peterson GE, Anderson DJ, et al. Echocardiographic findings in 228 patients with endocarditis: the experience of the Duke Endocarditis Service from 1991-2000. *Circulation* 2000;102:II-445.
9. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002;288:75-81.
10. Castillo JC, Anguita MP, Ramirez A, et al. Long term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: a 10 year study. *Heart* 2000;83:525-530.
11. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169:463-473.
12. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998;98:2936-2948.
13. Chirillo F, Pedrocco A, De Leo A, et al. Impact of harmonic imaging on transthoracic echocardiographic identification of infective endocarditis and its complications. *Heart* 2005;91:329-333.
14. Jassal D, Aminbakhsh A, Fang T, et al. Diagnostic value of harmonic transthoracic echocardiography in native valve infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2007;5:20.
15. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, et al. ACCF/ASE/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. Endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:787-805.
16. Kini V, Logani S, Ky B, et al. Transthoracic and transesophageal echocardiography for the indication of suspected infective endocarditis: vegetations, blood cultures and imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:396-402.
17. Heidenreich PA, Masoudi FA, Maini B, et al. Echocardiography in patients with suspected endocarditis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 1999;107:198-208.
18. Rosen AB, Fowler VG Jr, Corey GR, et al. Cost-effectiveness of transesophageal echocardiography to determine the duration of therapy for intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Ann Int Med* 1999;130:810-820.
19. Kuruppu JC, Corretti M, Mackowiak P, et al. Overuse of transthoracic echocardiography in the diagnosis of native valve endocarditis. *Arch Int Med* 2002;162:1715-1720.
20. El-Ahdab F, Benjamin DK Jr, Wang A, et al. Risk of endocarditis among patients with prosthetic valves and *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med* 2005;118:225-229.
21. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. American Heart Association. *JAMA* 1995;274:1706-1713.
22. Torres-Tortosa M, de Cueto M, Vergara A, et al. Prospective evaluation of a two-week course of intravenous antibiotics in intravenous drug addicts with infective endocarditis. Grupo de Estudio de Enfermedades Infecciosas de la Provincia de Cadiz. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:559-564.
23. Chambers HF. Short-course combination and oral therapies of *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:69-80.
24. Monteiro CA, Cobbs CG. Outpatient management of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2001;3:319-327.
25. Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355:653-665.
26. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Int Med* 2002;162:90-94.
27. Miro JM, del Rio A, Mestres CA. Infective endocarditis in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:273-295, vii-viii.
28. Delahaye F, Ecochard R, de Gevigney G, et al. The long term prognosis of infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl B):48-53.
29. Steckelberg JM, Melton LJ 3rd, Ilstrup DM, et al. Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis. *Am J Med* 1990;88:582-588.
30. Selton-Suty C, Hoen B, Grentzinger A, et al. Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly. *Heart* 1997;77:260-263.
31. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, et al. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J* 2003;24:1576-1583.
32. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2008;168:2095-2103.
33. Abbott KC, Agodoa LY. Hospitalizations for valvular heart disease in chronic dialysis patients in the United States. *Nephron* 2002;92:43-50.
34. Abbott KC, Agodoa LY. Hospitalizations for bacterial endocarditis after initiation of chronic dialysis in the United States. *Nephron* 2002;91:203-209.
35. McCarthy JT, Steckelberg JM. Infective endocarditis in patients receiving long-term hemodialysis. *Mayo Clinic Proceedings* 2000;75:1008-1014.
36. Maraj S, Jacobs LE, Kung SC, et al. Epidemiology and outcome of infective endocarditis in hemodialysis patients. *Am J Med Sci* 2002;324:254-260.
37. Doulton T, Sabharwal N, Cairns HS, et al. Infective endocarditis in dialysis patients: new challenges and old. *Kidney Int* 2003;64:720-727.
38. Spies C, Madison JR, Schatz IJ. Infective endocarditis in patients with end-stage renal disease: clinical presentation and outcome. *Arch Intern Med* 2004;164:71-75.
39. Shroff GR, Herzog CA, Ma JZ, et al. Long-term survival of dialysis patients with bacterial endocarditis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;44:1077-1082.
40. González C, Rubio M, Romero-Vivas J, et al. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus:* a comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 1999;29:1171-1177.
41. Marr KA, Sexton DJ, Conlon PJ, et al. Catheter-related bacteremia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med* 1997;127:275-280.
42. Cabell CH, Heidenreich PA, Chu VH, et al. Increasing rates of cardiac device infections among Medicare beneficiaries: 1990-1999. *Am Heart J* 2004;147:582-586.
43. Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007;297:1354-1361.
44. Chamis AL, Peterson GE, Cabell CH, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2001;104:1029-1033.
45. Wilson LE, Thomas DL, Astemborski J, et al. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users. *J Infect Dis* 2002;185:1761-1766.
46. Hogevik H, Olaison L, Andersson R, et al. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population: a 5-year prospective study. *Medicine* 1995;74:324-339.
47. Currie PF, Sutherland GR, Jacob AJ, et al. A review of endocarditis in acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl B):15-18.
48. Gebo KA, Burkey MD, Lucas GM, et al. Incidence of, risk factors for, clinical presentation, and 1-year outcomes of infective endocarditis in an urban HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:426-432.
49. De Rosa F, Cicalini S, Canta F, et al. Infective endocarditis in intravenous drug users from Italy: the increasing importance in HIV-infected patients. *Infection* 2007;35:154-160.
50. Jault F, Gandjbakhch I, Rama A, et al. Active native valve endocarditis: determinants of operative death and late mortality. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1737-1741.
51. Larbalestier RI, Kinchla NM, Aranki SF, et al. Acute bacterial endocarditis: optimizing surgical results. *Circulation* 1992;86:68-74.
52. Alestig K, Hogevik H, Olaison L. Infective endocarditis: a diagnostic and therapeutic challenge for the new millennium. *Scand J Infect Dis* 2000;32:343-356.
53. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation* 2010;121:1141-1152.
54. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J* 2011;32(16):2027-2033, Epub 2009 Mar 26.
55. d'Udekem Y, David TE, Feindel CM, et al. Long-term results of surgery for active infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:46-52.
56. Olaison L, Hogevik H, Myken P, et al. Early surgery in infective endocarditis. *QJM* 1996;89:267-278.
57. Alexiou C, Langley SM, Stafford H, et al. Surgery for active culture-positive endocarditis: determinants of early and late outcome. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1448-1454.
58. Bauernschmitt R, Jakob HG, Vahl C-F, et al. Operation for infective endocarditis: results after implantation of mechanical valve. *Ann Thorac Surg* 1998;65:359-364.
59. Aranki SF, Adams DH, Rizzo RJ, et al. Determinants of early mortality and late survival in mitral valve endocarditis. *Circulation* 1995;92(9 Suppl):II143-II149.
60. Moon MR, Stinson EB, Miller DC. Surgical treatment of endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;40:239-264.
61. Aranki SF, Santini F, Adams DH, et al. Aortic valve endocarditis: determinants of early survival and late morbidity. *Circulation* 1994;90(5 Pt 2):II175-II182.
62. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, et al. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA* 2003;290:3207-3214.
63. Sy RW, Bannon PG, Bayfield MS, et al. Survivor treatment selection bias and outcomes research: a case study of surgery in infective endocarditis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:469-474.
64. Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, et al. Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. *Circulation* 2010;121:1005-1013.
65. San Román JA, López J, Revilla A, et al. Rationale, design, and methods for the early surgery in infective endocarditis study (ENDOVAL 1): a multicenter, prospective, randomized trial comparing the state-of-the-art therapeutic strategy versus early surgery strategy in infective endocarditis. *Am Heart J* 2008;156:431-436.
66. Haydock D, Barratt-Boyes B, Macedo T, et al. Aortic valve replacement for active infectious endocarditis in 108 patients: a comparison of freehand allograft valves with mechanical prostheses and bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:130-139.
67. McGiffin DC, Galbraith AJ, McLachlan GJ, et al. Aortic valve infection: risk factors for death and recurrent endocarditis after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:511-520.
68. Wolff M, Witchitz S, Chastang C, et al. Prosthetic valve endocarditis in the ICU: prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. *Chest* 1995;108:688-694.
69. Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M, et al. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. A 15-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1992;117:567-572.
70. Verheul HA, van den Brink RB, van Vreeland T, et al. Effects of changes in management of active infective endocarditis on outcome in a 25-year period. *Am J Cardiol* 1993;72:682-687.
71. Mekontso Dessap A, Zahar JR, Voiriot G, et al. Influence of preoperative antibiotherapy on valve culture results and outcome of endocarditis requiring surgery. *J Infect* 2009;59:42-48.
72. Middlemost S, Wisenbaugh T, Meyerowitz C, et al. A case for early surgery in native left-sided endocarditis complicated by heart failure: results in 203 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:663-667.
73. Iung B, Rousseau-Paziaud J, Cormier B, et al. Contemporary results of mitral valve repair for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:386-392.
74. Sternik L, Zehr KJ, Orszulak TA, et al. The advantage of repair of mitral valve in acute endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2002;11:91-97, discussion 97-98.
75. Zegdi R, Debieche M, Latremouille C, et al. Long-term results of mitral valve repair in active endocarditis. *Circulation* 2005;111:2532-2536.
76. Musci M, Weng Y, Hubler M, et al. Homograft aortic root replacement in native or prosthetic active infective endocarditis: twenty-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:665-673.
77. Glazier JJ, Verwilghen J, Donaldson RM, et al. Treatment of complicated prosthetic aortic valve endocarditis with annular abscess formation by homograft aortic root replacement. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1177-1182.
78. Ross D. Allograft root replacement for prosthetic endocarditis. *J Card Surg* 1990;5:68-72.
79. Sexton DJ, Spelman D. Current best practices and guidelines: assessment and management of complications in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003;21:273-282, vii-viii.
80. Wilson WR, Danielson GK, Giuliani ER, et al. Cardiac valve replacement in congestive heart failure due to infective endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1979;54:223-226.
81. Netzer RO, Altwegg SC, Zollinger E, et al. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart* 2002;88:61-66.
82. Blumberg EA, Karalis DA, Chandrasekaran K, et al. Endocarditis-associated paravalvular abscesses. Do clinical parameters predict the presence of abscess? *Chest* 1995;107:898-903.

83. Petrou M, Wong K, Albertucci M, et al. Evaluation of unstented aortic homografts for the treatment of prosthetic aortic valve endocarditis. *Circulation* 1994;90:II198-II204.
84. Lytle BW, Priest BP, Taylor PC, et al. Surgical treatment of prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:198-207, discussion 207-210.
85. Omari B, Shapiro S, Ginzton L, et al. Predictive risk factors for periannular extension of native valve endocarditis: clinical and echocardiographic analyses. *Chest* 1989;96:1273-1279.
86. Meine TJ, Nettles RE, Anderson DJ, et al. Cardiac conduction abnormalities in endocarditis defined by the Duke criteria. *Am Heart J* 2001;142:280-285.
87. Aguado JM, Gonzalez-Vilchez F, Martin-Duran R, et al. Perivalvular abscesses associated with endocarditis: clinical features and diagnostic accuracy of two-dimensional echocardiography. *Chest* 1993;104:88-93.
88. Choussat R, Thomas D, Isnard R, et al. Perivalvular abscesses associated with endocarditis; clinical features and prognostic factors of overall survival in a series of 233 cases. Perivalvular Abscesses French Multicentre Study. *Eur Heart J* 1999;20:232-241.
89. San Roman JA, Vilacosta I, Sarria C, et al. Clinical course, microbiologic profile, and diagnosis of periannular complications in prosthetic valve endocarditis. *Am J Cardiol* 1999;83:1075-1079.
90. d'Udekem Y, David TE, Feindel CM, et al. Long-term results of operation for paravalvular abscess. *Ann Thorac Surg* 1996;62:48-53.
91. Vlessis AA, Hovaguimian H, Jaggers J, et al. Infective endocarditis: ten-year review of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1217-1222.
92. Anguera I, Miro JM, Evangelista A, et al. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol* 2006;98:1254-1260.
93. Millaire A, Leroy O, Gaday V, et al. Incidence and prognosis of embolic events and metastatic infections in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1997;18:677-684.
94. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, et al. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000;160:2781-2787.
95. Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, et al. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J* 2001;142:75-80.
96. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J* 2007;154:1086-1094.
97. Anavekar NS, Tleyjeh IM, Anavekar NS, et al. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2007;44:1180-1186.
98. Thuny F, Disalvo G, Belliard O, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005;112:69-75.
99. Tischler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:562-568.
100. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis* 2008;47:23-30.
101. Hill EE, Herijgers P, Claus P, et al. Clinical and echocardiographic risk factors for embolism and mortality in infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:1159-1164.
102. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1069-1076.
103. Kim D-H, Kang D-H, Lee M-Z, et al. Impact of early surgery on embolic events in patients with infective endocarditis. *Circulation* 2010;122:S17-S22.
104. Ruttmann E, Willeit J, Ulmer H, et al. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke* 2006;37:2094-2099.
105. Piper C, Wiemer M, Schulte HD, et al. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2001;10:703-711.
106. Durante Mangoni E, Adinolfi LE, Tripodi MF, et al. Risk factors for "major" embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J* 2003;146:311-316.
107. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2007;28:1155-1161.
108. Gillinov AM, Shah RV, Curtis WE, et al. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1125-1129, discussion 1130.
109. Hart RG, Kagan-Hallet K, Joerns SE. Mechanisms of intracranial hemorrhage in infective endocarditis. *Stroke* 1987;18:1048-1056.
110. Camarata PJ, Latchaw RE, Rufenacht DA, et al. Intracranial aneurysms. *Invest Radiol* 1993;28:373-382.
111. Clare CE, Barrow DL. Infectious intracranial aneurysms. *Neurosurg Clin N Am* 1992;3:551-566.
112. Bohmfalk GL, Story JL, Wissinger JP, et al. Treatment of mycotic aneurysms. *J Neurosurg* 1981;54:566-567.
113. Chapot R, Houdart E, Saint-Maurice J-P, et al. Endovascular treatment of cerebral mycotic aneurysms. *Radiology* 2002;222:389-396.
114. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:775-780.
115. Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, et al. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart* 2005;91:954-959.
116. Glower DD, Landolfo KP, Cheruvu S, et al. Determinants of 15-year outcome with 1,119 standard Carpentier-Edwards porcine valves. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S44-S48.
117. Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, et al. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1985;72:31-37.
118. Grover FL, Cohen DJ, Oprian C, et al. Determinants of the occurrence of and survival from prosthetic valve endocarditis. Experience of the Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:207-214.
119. Fang G, Keys TF, Gentry LO, et al. Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteremia: a prospective, multicenter study. *Ann Int Med* 1993;119:560-567.
120. Tornos P, Almirante B, Mirabet S, et al. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus:* deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1999;159:473-475.
121. Calderwood SB, Swinski LA, Karchmer AW, et al. Prosthetic valve endocarditis: analysis of factors affecting outcome of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:776-783.
122. Yu VL, Fang GD, Keys TF, et al. Prosthetic valve endocarditis: superiority of surgical valve replacement versus medical therapy only. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1073-1077.
123. Koya D, Ryuichi K, Haneda M. Infective endocarditis. *New Engl J Med* 2002;346:782-783.
124. Tornos P, Almirante B, Olona M, et al. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis* 1997;24:381-386.
125. John MD, Hibberd PL, Karchmer AW, et al. *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis* 1998;26:1302-1309.
126. Akowuah EF, Davies W, Oliver S, et al. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. *Heart* 2003;89:269-272.
127. Mela T, McGovern BA, Garan H, et al. Long-term infection rates associated with the pectoral versus abdominal approach to cardioverter-defibrillator implants. *Am J Cardiol* 2001;88:750-753.
128. del Rio A, Anguera I, Miro JM, et al. Surgical treatment of pacemaker and defibrillator lead endocarditis: the impact of electrode lead extraction on outcome. *Chest* 2003;124:1451-1459.
129. Nery PB, Fernandes R, Nair GM, et al. Device-related infection among patients with pacemakers and implantable defibrillators: incidence, risk factors, and consequences. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:786-790.
130. Catanchin A, Murdock CJ, Athan E. Pacemaker infections: a 10-year experience. *Heart Lung Circ* 2007;16:434-439.
131. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, et al. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation* 2003;108:2015-2031.
132. Gandelman G, Frishman WH, Wiese C, et al. Intravascular device infections: epidemiology, diagnosis, and management. *Cardiol Rev* 2007;15:13-23.
133. Gold MR, Peters RW, Johnson JW, et al. Complications associated with pectoral implantation of cardioverter defibrillators. World-Wide Jewel Investigators. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:208-211.
134. Smith PN, Vidaillet HJ, Hayes JJ, et al. Infections with nonthoracotomy implantable cardioverter defibrillators: can these be prevented? Endotak Lead Clinical Investigators. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:42-55.
135. O'Nunain S, Perez I, Roelke M, et al. The treatment of patients with infected implantable cardioverter-defibrillator systems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:121-129.
136. Cabell CH, Heidenreich PA, Chu V, et al. Increasing rates of cardiac device infections among Medicare beneficiaries: 1990-1999. *Am Heart J* 2003;147(4):582-586.
137. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933-1940.
138. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882-1890.
139. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-880.
140. Gras D, Leclercq C, Tang AS, et al. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure: the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:311-320.
141. Chua JD, Wilkoff BL, Lee I, et al. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. *Ann Intern Med* 2000;133:604-608.
142. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:458-477.
143. Cacoub P, Leprince P, Nataf P, et al. Pacemaker infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1998;82:480-484.
144. Wilkoff BL, Byrd CL, Love CJ, et al. Pacemaker lead extraction with the laser sheath: results of the pacing lead extraction with the excimer sheath (PLEXES) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1671-1676.
145. Victor F, De Place C, Camus C, et al. Pacemaker lead infection: echocardiographic features, management, and outcome. *Heart* 1999;81:82-87.
146. Meier-Ewert HK, Gray ME, John RM. Endocardial pacemaker or defibrillator leads with infected vegetations: a single-center experience and consequences of transvenous extraction. *Am Heart J* 2003;146:339-344.
147. Grammes JA, Schulze CM, Al-Bataineh M, et al. Percutaneous pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator lead extraction in 100 patients with intracardiac vegetations defined by transesophageal echocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:886-894.
148. Sohail MR. Management of infected pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators. *Intern Med J* 2007;37:509-510, author reply 510.
149. Rastan AJ, Doll N, Walther T, et al. Pacemaker dependent patients with device infection: a modified approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:1116-1118.
150. Klug D, Balde M, Gilles L, et al. Implantable antiarrhythmic systems-related infections: results of a large prospective study on 6319 patients. *Heart Rhythm* 2005;2:S41.
151. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:29-34.
152. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, et al. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. *Circulation* 1998;97:1796-1801.
153. Mansur AJ, Dal Bo CM, Fukushima JT, et al. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. *Am Heart J* 2001;141:78-86.
154. Cherubin CE, Neu HC. Infective endocarditis at the Presbyterian Hospital in New York City from 1938-1967. *Am J Med* 1971;51:83-96.
155. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996;335:407-416.
156. Werner GS, Schulz R, Fuchs JB, et al. Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal echocardiography: clinical features and prognosis compared with younger patients. *Am J Med* 1996;100:90-97.
157. Richey R, Wray D, Stokes T. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;336:770-771.
158. Esposito M, Grusovin MG, Coulthard P, et al. The efficacy of antibiotic prophylaxis at placement of dental implants: a Cochrane systematic review of randomised controlled clinical trials. *Eur J Oral Implantol* 2008;1:95-103.
159. Bach DS. Perspectives on the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for the prevention of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1852-1854.
160. Purcell JB, Patel M, Khera A, et al. Relation of troponin elevation to outcome in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2008;101:1479-1481.
161. Shiue AB, Stancoven AB, Purcell JB, et al. Relation of level of B-type natriuretic peptide with outcomes in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2010;106:1011-1015.
162. Weems JJ Jr, Steinberg JP, Filler S, et al. Phase II, randomized, double-blind, multicenter study comparing the safety and pharmacokinetics of tefibazumab to placebo for treatment of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2751-2755.
163. Shah PS, Kaufman DA. Antistaphylococcal immunoglobulins to prevent staphylococcal infection in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006449.

164. Casella F, Rana B, Casazza G, et al. The potential impact of contemporary transthoracic echocardiography on the management of patients with native valve endocarditis: a comparison with transesophageal echocardiography. *Echocardiography* 2009;26:900-906.
165. Jassal DS, Aminbakhsh A, Fang T, et al. Diagnostic value of harmonic transthoracic echocardiography in native valve infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2007;5:20.
166. Shively BK, Gurule FT, Roldan CA, et al. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:391-397.
167. Shapiro SM, Young E, De Guzman S, et al. Transesophageal echocardiography in diagnosis of infective endocarditis. *Chest* 1994;105:377-382.
168. Reynolds HR, Jagen MA, Tunick PA, et al. Sensitivity of transthoracic versus transesophageal echocardiography for the detection of native valve vegetations in the modern era. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:67-70.
169. Morguet AJ, Werner GS, Andreas S, et al. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in suspected prosthetic valve endocarditis. *Herz* 1995;20:390-398.
170. Vered Z, Mossinson D, Peleg E, et al. Echocardiographic assessment of prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl B):63-67.
171. Khandheria BK. Transesophageal echocardiography in the evaluation of prosthetic valves. *Am J Card Imaging* 1995;9:106-114.
172. Daniel WG, Mugge A, Martin RP, et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *New Engl J Med* 1991;324:795-800.
173. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *New Engl J Med* 2001;345:1318-1330.

CAPÍTULO 44

Tratamiento de la enfermedad pericárdica

Brian D. Hoit

Si bien el tratamiento de la enfermedad pericárdica es a menudo sencillo y gratificante, pueden presentarse problemas inesperados y frustrantes tanto para el médico como para el paciente, por varios motivos. En primer lugar, la cardiopatía pericárdica puede eludir la detección porque a menudo se mantiene clínicamente silente, y se hace evidente solo durante la evaluación de los síntomas no relacionados. Además, aunque la enfermedad pericárdica puede contemplarse como un fenómeno aislado, puede complicar varios problemas sistémicos y verse a su vez ensombrecida por las manifestaciones extracardíacas. En segundo lugar, aunque la European Society of Cardiology (ESC) publicó sus directrices para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pericárdicas,[1] los estudios controlados y aleatorizados con placebo (nivel de evidencia: A) a partir de los cuales se seleccionarían el tratamiento adecuado y la toma de las decisiones clínicas son escasos (tabla 44-1). En consecuencia, el médico debe basarse principalmente en su criterio clínico, ya que la mayoría de los datos proceden de estudios no controlados pequeños y de casos aislados. Por último, las opciones terapéuticas son escasas en la mayoría de los casos, limitándose a fármacos antiinflamatorios inespecíficos, drenaje del líquido pericárdico y pericardiectomía. Si bien existe un acuerdo general sobre cómo se pueden aplicar estas medidas en pacientes con enfermedad leve o grave, el consenso sobre cómo tratar el gran número de pacientes que se presenta con manifestaciones clínicas entre ambos extremos es mucho menor. Sin olvidar el carácter subjetivo de muchas de las recomendaciones terapéuticas, en este capítulo se revisan las opciones disponibles para el tratamiento de la cardiopatía pericárdica.

Pericarditis aguda

La pericarditis fibrinosa aguda o «seca» es un síndrome que se caracteriza por dolor torácico típico, un roce pericárdico patognomónico y anomalías específicas en el electrocardiograma (ECG). Para determinar la etiología y vigilar el desarrollo del taponamiento cardíaco, la hospitalización está justificada en la mayoría de los pacientes que solicitan atención médica con un episodio inicial de pericarditis aguda, en especial los que tienen derrames moderados o grandes o características de riesgo alto, como temperatura elevada, inicio subagudo, inmunodepresión, traumatismo reciente, anticoagulantes orales, fracaso del ácido acetilsalicílico o de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y miopericarditis. En el resto, es importante el seguimiento precoz. Establecer la causa exacta de la pericarditis aguda es una parte importante del tratamiento, pero el proceso depende en parte del juicio clínico a la hora de decidir si es posible que haya una enfermedad sistémica concomitante, y cómo investigarla. Por ejemplo, en general no es necesario proceder a una evaluación extensa en adultos jóvenes previamente sanos que se presentan inicialmente con un síndrome vírico, dolor torácico pericárdico típico y roce pericárdico. A pesar de que disponemos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de pruebas histoquímicas para la clasificación etiopatológica,[2] la mayoría de los casos de pericarditis vírica se reconocen mucho tiempo después del período de actividad del virus, lo que hace innecesario establecer el diagnóstico etiológico específico y la quimioterapia antivírica. Recientemente se ha abordado este tema en un estudio prospectivo de 300 pacientes consecutivos con pericarditis aguda. Los pacientes de riesgo bajo (n = 254; 85%) no eran hospitalizados, sino que recibían tratamiento empírico con ácido acetilsalicílico (800 mg cada 6-8 h durante 7 a 10 días) sin realizar una búsqueda etiológica. La estrategia fue tanto rentable como segura. No se detectaron episodios de taponamiento cardíaco y en la mayoría de los casos de riesgo bajo (91%) se llegó al diagnóstico final de pericarditis vírica o idiopática después de una media de seguimiento de 38 meses.[3]

La pericarditis aguda responde habitualmente a AINE orales, como el ácido acetilsalicílico (AAS), 650 mg cada 3 a 4 h, o ibuprofeno, 300-800 mg cada 6 h durante 7 a 10 días. La indometacina reduce el flujo sanguíneo coronario y debe evitarse. La profilaxis frente a la hemorragia digestiva con bloqueantes H2 o inhibidores de la bomba de protones está justificada, en especial en los casos de riesgo alto o en los que requieren una duración mayor del tratamiento. Los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX)-2 son AINE con pocos acontecimientos adversos digestivos, pero se han visto implicados en episodios adversos cardiovasculares.[4] Además, no se ha estudiado el efecto de los inhibidores de la COX-2 en la pericarditis aguda.

Se han acumulado datos de casos aislados, consenso de expertos y un estudio clínico abierto[5] que apuntan a que la adición de colchicina en dosis de 1 mg/día durante 3 meses, con o sin una dosis de carga de 2 mg, es eficaz para el episodio agudo, es bien tolerada y puede prevenir las recurrencias. En consecuencia, se ha formalizado una recomendación de clase IIa en este sentido en las directrices de la ESC.[1] Los efectos secundarios de la colchicina son diarrea, náuseas y dolor abdominal, pero habitualmente son leves y pocas veces es necesario retirar el fármaco. Los efectos secundarios más frecuentes (1 al 10%) de las dosis más altas son elevación de las transaminasas y alopecia. La supresión de la médula ósea, hepatotoxicidad y la toxicidad muscular son menos frecuentes, y la azoospermia es muy poco frecuente. Este fármaco está contraindicado en pacientes con problemas renales, digestivos, hepáticos o cardíacos graves, en caso de discrasias sanguíneas y durante el embarazo.[5]

El dolor torácico se alivia en 1 o 2 días y el roce y la elevación del segmento ST se resuelven poco después. Aunque la mayoría de los casos leves son idiopáticos y la pericarditis vírica se trata correctamente en 1 semana, la duración óptima del tratamiento es controvertida. En el estudio aleatorizado y abierto Colichicine for Acute Pericarditis (COPE), la colchicina (0,5 a 1 mg/día durante 3 meses) utilizada como adyuvante del tratamiento convencional disminuyó significativamente la tasa de recurrencias (10,7 frente a 32,3% a los 18 meses) y también la persistencia

TABLA 44-1 Resumen de las directrices sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía pericárdica de la European Society of Cardiology

	INDICACIÓN	EVIDENCIA
Pericarditis aguda		
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos	Clase I	Nivel B
Colchicina*	Clase IIa	Nivel B
Corticoesteroides sistémicos†	Clase IIa	Nivel B
Pericarditis crónica		
Pericardiotomía o pericardiectomía con balón‡	Clase IIb	Nivel B
Pericarditis recurrente		
Colchicina	Clase I	Nivel B
Corticoesteroides sistémicos§	Clase IIa	Nivel C
Pericardiectomía¶	Clase IIa	Nivel B
Derrame pericárdico		
Pericardiocentesis para el taponamiento cardíaco	Clase I	Nivel B
Pericardiocentesis para derrames más pequeños	Clase IIa	Nivel B
Análisis del líquido pericárdico		
Líquido pericárdico y sangre para bacterias	Clase I	Nivel B
PCR, ADA, IF-γ, lisozima para tuberculosis	Clase I	Nivel B
PCR, hibridación *in situ* para virus	Clase IIa	Nivel B
PCR, hibridación *in situ* para virus	Clase IIb	Nivel B
Química pericárdica (densidad específica, proteínas, LDH, glucosa)	Clase IIb	Nivel B
Formas específicas de pericarditis		
Corticoesteroides para la pericarditis tuberculosa	Clase IIb	Nivel A
Pericardiocentesis para el taponamiento y derrames grandes que no responden a la diálisis	Clase IIa	Nivel B
Pericardiocentesis por derrames neoplásicos de gran tamaño	Clase I	Nivel B
Pericardiocentesis diagnóstica cuando se sospecha un derrame neoplásico	Clase IIa	Nivel B
Instilación intrapericárdica de una sustancia esclerosante citotóxica por pericarditis neoplásica	Clase IIa	Nivel B
Radioterapia para el control de los derrames en pacientes con tumores radiosensibles	Clase IIa	Nivel B
Pericardiotomía percutánea con balón por derrames malignos	Clase IIa	Nivel B
Pleuropericardiotomía para drenar derrames malignos	Clase IIb	Nivel C
Tratamiento quirúrgico de un derrame quiloso resistente a dieta y pericardiocentesis	Clase I	Nivel B
Hormona tiroidea por un derrame secundario a mixedema	Clase I	Nivel B

*Para el ataque inicial y la prevención de las recurrencias.
†Para derrames asociados al tejido conjuntivo, autorreactivos y urémicos.
‡Para síntomas y recurrencias frecuentes.
§Para pericarditis recurrente en pacientes en mal estado general o con crisis frecuentes.
¶Para recurrencias frecuentes con síntomas importantes resistentes al tratamiento médico.
ADA, adenosina desaminasa; *IF-γ*, interferón γ; *LDH*, lactato deshidrogenasa; *PCR*, reacción en cadena de la polimerasa.
Tomado de Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases: executive summary. The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:587-610.

de los síntomas a las 72 h (11,7 frente a 36,7%) en 120 pacientes con un primer episodio de pericarditis aguda.[6] La intensidad del tratamiento depende del dolor del paciente y en caso de dolor intenso pueden necesitarse narcóticos. Algunos casos necesitan esteroides (prednisona, 60 a 80 mg/día) durante 1 semana para controlar el dolor, reduciéndose después gradualmente la dosis según las necesidades del paciente. No obstante, el uso de corticoesteroides debe evitarse salvo cuando haya indicaciones específicas, como enfermedades del tejido conjuntivo y pericarditis autorreactiva o urémica, ya que los corticoesteroides mejoran la multiplicación del virus y pueden provocar recaídas cuando se reduce la dosis. La colchicina puede ser especialmente útil en esta situación. Antes de iniciar los esteroides, es importante excluir la presencia de una pericarditis tuberculosa o piógena. La instilación intrapericárdica de triamcinolona (300 mg/m^2) evita los efectos secundarios sistémicos y es muy eficaz.[2] Los pacientes en los que la pericarditis representa una manifestación de una enfermedad sistémica (sepsis, uremia, enfermedades del tejido conjuntivo o neoplasia) también deben recibir tratamiento dirigido al problema principal, además del tratamiento paliativo y de soporte.

Pericarditis recurrente

La pericarditis aguda recurrente o recidivante es uno de los trastornos pericárdicos que más perturban tanto al paciente como al médico. Puede presentarse con o sin derrame pericárdico y, en ocasiones, se asocia a derrame pleural o lesiones pulmonares parenquimatosas. Las características atípicas, como la ausencia de signos físicos, representan un problema para el diagnóstico y tratamiento y obligan a un seguimiento estrecho y a un apoyo emocional riguroso. Las recurrencias se presentan con una frecuencia muy variable a lo largo de muchos años. Aunque pueden ser espontáneas, las recurrencias se asocian con mayor frecuencia a la suspensión o retirada gradual de los fármacos antiinflamatorios.

Las recurrencias dolorosas de la pericarditis pueden responder a los AINE, pero pueden necesitar también corticoesteroides. Cada vez hay más datos que apuntan a que debe usarse colchicina (0,5 mg por vía oral dos veces al día durante 6 a 12 meses, con reducción gradual) junto a los AINE antes de introducir los esteroides. En el estudio Colchicina for Recurrent Pericarditis (CORE) la administración adyuvante de este fármaco (0,5 a 1 mg/día durante 6 meses) disminuyó significativamente tanto la persistencia de los síntomas a las 72 h (9,5 frente a 31%) como la tasa de recurrencia a los 18 meses (24 frente a 50,6%).[7] Varios estudios multicéntricos, doble ciego y aleatorizados en curso deben aclarar la importancia de la colchicina en el tratamiento y la prevención de la pericarditis.

Una vez comenzados los esteroides, la dependencia y el desarrollo de las anomalías inducidas por los esteroides son sus secuelas posibles. La administración de prednisona comienza habitualmente en dosis altas (60 a 80 mg/día) durante al menos 4 semanas, y se reduce después gradualmente en los 3 meses siguientes.[8] Cuando sea necesario, los riesgos de los esteroides a largo plazo deben reducirse utilizando la dosis más baja posible, iniciando el tratamiento en días alternos o seleccionando combinaciones sin fármacos esteroides o colchicina. En los casos más difíciles, la recidiva se produce cada vez que se reduce la dosis de prednisona a menos de 5 a 20 mg/día. Cuando esto suceda, el paciente debe mantenerse durante varias semanas con la dosis depresora más baja posible antes de comenzar la siguiente reducción de dosis (p. ej., 1 a 2,5 mg a intervalos de 2 a 6 semanas). Durante la reducción de la dosis, se valorará el empleo de colchicina empezando con una dosis baja (0,5 a 0,6 mg). La administración intrapericárdica de triamcinolona (300 mg/m^2) alivia los síntomas en pacientes con miopericarditis autorreactiva recurrente,[9] y también se ha usado azatioprina (50 a 100 mg/día) para prevenir los episodios recurrentes.[8] Aunque se han descrito resultados alentadores en una serie de pacientes que se sometieron a una pericardiectomía por pericarditis recurrente, este procedimiento puede simplemente abreviar las recurrencias dolorosas, pero no termina con ellas. Por tanto, la pericardiectomía debe valorarse solo cuando hayan fracasado claramente los intentos reiterados de tratamiento médico.

En un estudio no aleatorizado retrospectivo reciente en 100 pacientes con problemas de recurrencia se estudió la práctica habitual de utilizar dosis altas de corticoesteroides.[10] Los pacientes se asignaron para recibir dosis bajas (0,2 a 0,5 mg/kg/día) o altas (1 mg/kg/día) de prednisona durante 4 semanas, seguido por una reducción paulatina de las mismas. Comparados con los casos que recibieron dosis altas, los que recibieron dosis bajas tuvieron una tasa de efectos secundarios graves más alta (23,5 frente a 2%), más recurrencias (64,7 frente a 32,6%) y más hospitalizaciones relacionadas con

la enfermedad (31,4 frente a 8,2%). Las directrices recomiendan prevenir la osteoporosis cuando se usen corticoesteroides, administrando 1.500 mg/día de calcio y 800 UI/día de vitamina D o una forma activada de vitamina D y bisfosfonatos para prevenir la pérdida de hueso en varones y en mujeres posmenopáusicas. En estas últimas, el tratamiento a largo plazo comienza con una dosis mayor de 5 mg/día.[11]

Derrame y taponamiento pericárdico

En ausencia de taponamiento, o si no se sospecha pericarditis purulenta, no hay muchas más indicaciones para un drenaje pericárdico. La pericardiocentesis puede estar justificada en caso de derrames persistentes, grandes y no explicados, en especial cuando se sospeche tuberculosis o cuando persistan durante más de 3 meses. En ocasiones, la sospecha de neoplasias malignas o de enfermedades sistémicas hace necesario el drenaje pericárdico y la biopsia, si bien el drenaje rutinario de derrames grandes (20 mm, espacio anecoico en diástole) tiene un rendimiento diagnóstico bajo (7%) y no ofrece ningún beneficio terapéutico.[12] En la figura 44-1 se presenta un abordaje al tratamiento de los derrames pericárdicos moderados o grandes.

Es importante recordar que el taponamiento significativo es un diagnóstico clínico y que los signos ecocardiográficos de taponamiento no representan en sí mismos una indicación de pericardiocentesis. Aunque la ausencia de colapso de cualquier cámara tiene un valor predictivo negativo alto (92%), el valor predictivo positivo es bajo (58%). Además, aunque ambos valores predictivos positivo y negativo fueran altos (82 y 88%, respectivamente) respecto al flujo venoso derecho anómalo (es decir, predominio sistólico e inversión diastólica espiratoria), no pudieron evaluarse en más de un tercio de los casos.[13]

La extracción de pequeñas cantidades del líquido que causa el taponamiento (aproximadamente 50 ml) produce una mejoría sintomática y hemodinámica considerable, ya que la relación presión/volumen en el pericardio es muy pronunciada. Salvo si hay una enfermedad cardíaca o una constricción simultáneamente (es decir, una pericarditis constrictiva con derrame), la extracción de todo el líquido pericárdico normaliza las presiones pericárdicas, auriculares, ventricular diastólica y arterial, y el gasto cardíaco (v. fig. 44-1). El taponamiento leve o de presión baja no requiere pericardiocentesis, es decir, cuando la presión venosa es menor de 10 cm de agua, la presión arterial es normal y no hay pulso paradójico, en especial cuando la etiología es idiopática o vírica o cuando responde al tratamiento específico, como a la hormona tiroidea. En el otro extremo, la pericardiocentesis debe ser inmediata en el taponamiento hiperagudo, que habitualmente es consecuencia de un traumatismo cardíaco, como medida inicial de triaje. La mayoría de los casos se sitúan entre ambos extremos y necesitan drenaje pericárdico. El procedimiento puede hacerse por vía percutánea, con una aguja o un catéter con balón, o mediante cirugía, a través de una incisión subxifoidea, una toracoscopia asistida con vídeo o una toracotomía.

Salvo cuando la situación representa un peligro inminente para la vida, el personal con experiencia debe realizar la pericardiocentesis en un centro dotado con instalaciones radiológicas, ecocardiográficas y hemodinámicas, para obtener un procedimiento satisfactorio y seguro. El requisito mínimo es la monitorización del ritmo cardíaco y de la presión arterial sistémica, pero las mediciones hemodinámicas invasivas y la medición de las presiones pericárdicas son útiles para el diagnóstico, en especial en los casos dudosos. No todos los autores recomiendan utilizar la monitorización mediante un ECG local desde la punta de la aguja y, cuando se utiliza, es esencial que el aparato esté dotado de una toma de tierra equipotente. Las ventajas de la pericardiocentesis con aguja son la posibilidad de obtener mediciones hemodinámicas detalladas y unos requisitos logísticos y de personal relativamente sencillos (tabla 44-2). La seguridad del procedimiento ha aumentado al aplicar las directrices de la ecografía bidimensional (fig. 44-2) con una tasa de complicaciones mayores del 1,2% en 1.127 casos a lo largo de 21 años.[14] La inyección de solución salina agitada o de pequeñas cantidades de medio de contraste radiológico con obtención de imágenes permite confirmar la punción del pericardio mediante ecocardiografía o fluoroscopia, respectivamente (fig. 44-3). La sangre que procede del pericardio no coagula, salvo en caso de hemorragia intrapericárdica masiva.

Se puede utilizar un catéter de 6-8 Fr sobre una guía cuando se puede extraer libremente el líquido pericárdico, dejando el catéter en su posición para continuar el drenaje aplicando solo una ligera presión negativa. El drenaje del líquido pericárdico mediante catéter reduce el traumatismo y permite medir la presión pericárdica e instilar fármacos en el pericardio, a la vez que previene la reacumulación del líquido

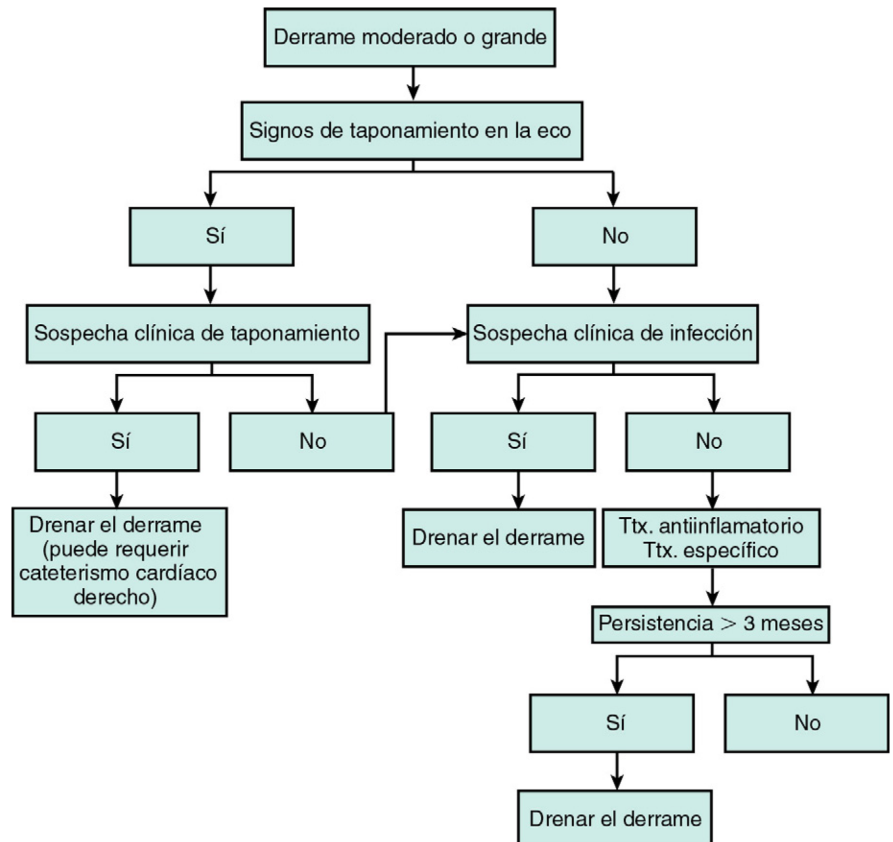


FIGURA 44-1 Algoritmo de tratamiento de los derrames pericárdicos moderados o grandes. *Tratamiento antiinflamatorio si hay signos de pericarditis. *Ttx.*, tratamiento médico. *(Reproducido con autorización a partir de Hoit BD. Management of effusive and constrictive pericardial heart disease.* Circulation *2002;105:2939-2342.)*

TABLA 44-2 Ventajas e inconvenientes de los métodos de drenaje pericárdico

MÉTODO	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Pericardiocentesis	Obtención de datos hemodinámicos Proporciona un alivio eficaz, en especial si no hay coágulos Menos dolor en el postoperatorio que con otros métodos	No hay material de biopsia disponible El derrame puede recurrir El drenaje puede no ser adecuado, en especial si el derrame es loculado
Pericardiotomía (subxifoidea o con balón)	Se eliminan coágulos y loculaciones Procedimiento quirúrgico «menor»	La evacuación puede no ser completa Cierre frecuente de la ventana pericárdica-pleural
Drenaje quirúrgico abierto	Drenaje completo Menos reacumulación, constricción (si pericardiectomía total) Acceso al tejido pericárdico Se evita un traumatismo «ciego» en el pericardio	Procedimiento quirúrgico Hemodinámica no disponible fácilmente Hospitalización más prolongada, mayor dolor en el postoperatorio

pericárdico, aunque sin garantías. Las tasas de recurrencia tienden a ser menores durante casi 4 años de seguimiento cuando se utiliza el drenaje prolongado con catéter durante 3 a 5 días.[15] En términos generales, el drenaje debe continuar hasta que el volumen del líquido aspirado sea menor de 25 ml al día. La pericardiocentesis es bien tolerada, aunque se han descrito edema de pulmón, colapso circulatorio y disfunción ventricular aguda derecha e izquierda después del drenaje. Es necesario vigilar el desarrollo del taponamiento recurrente, en especial en caso de derrames hemorrágicos. El taponamiento puede presentarse a pesar de la presencia del catéter intrapericárdico. Se puede llenar el catéter con heparina diluida o fármacos fibrinolíticos para prevenir la coagulación, y los pacientes deben quedar en observación durante 24 h en una unidad de cuidados intensivos.

Las complicaciones mayores de la pericardiocentesis consisten en laceración de un vaso coronario o perforación del miocardio (por sus paredes finas, las venas coronarias y las cámaras derechas del corazón son especialmente propensas a presentar una hemorragia muy rápida) hacia el pulmón o una víscera abdominal, hipotensión de origen a menudo reflejo y arritmias auriculares y ventriculares.

Si bien la pericardiocentesis puede proporcionar un alivio suficiente, pueden ser necesarias la pericardiotomía percutánea con balón, la pericardiotomía subxifoidea o la creación quirúrgica de una ventana pleuropericárdica o peritoneopericárdica.[16] En una revisión retrospectiva, la pericardiocentesis con escleroterapia intrapericárdica fue eficaz como drenaje quirúrgico abierto en pacientes con derrame pericárdico maligno.[17] No obstante, la seguridad y la eficacia de la pericardiostomía subxifoidea fueron mayores que las del drenaje percutáneo en derrames tanto benignos como malignos.

Los procedimientos quirúrgicos abiertos ofrecen varias ventajas, como son el drenaje completo, el acceso al tejido pericárdico para el diagnóstico histopatológico y microbiológico, la posibilidad de vaciar derrames

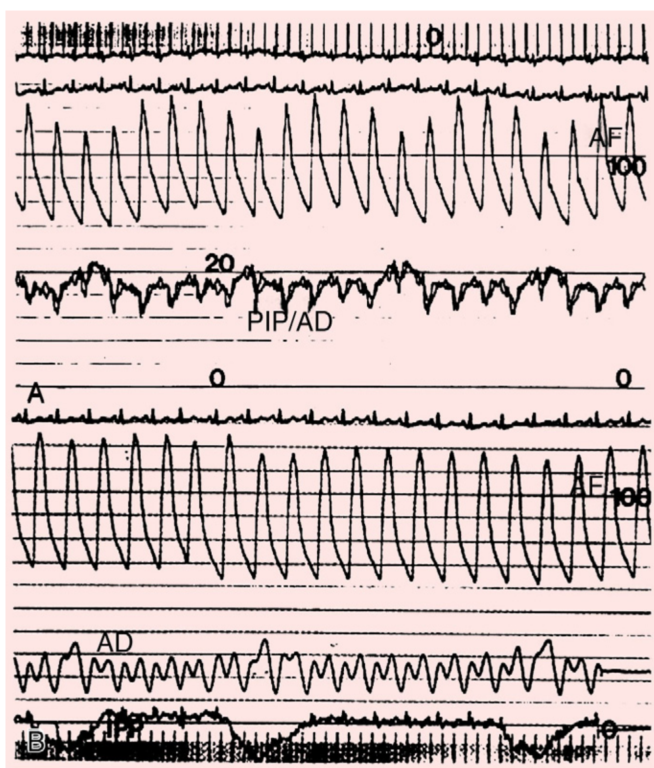


FIGURA 44-2 Registro hemodinámico de un paciente con taponamiento cardíaco antes **(A)** y después **(B)** de la pericardiocentesis. **A.** El pulso paradójico es evidente en el trazado de presión de la arteria femoral *(AF)*. Obsérvese la ausencia de la rama Y descendente en el trazado de la aurícula derecha *(AD)* y las presiones iguales y elevadas en AD y pericardio *(PIP)*. **B.** Después de extraer el líquido pericárdico, las presiones disminuyen en el pericardio y la AD y el pulso paradójico desaparecen. *(Por cortesía de Noble O. Fowler, MD. From Hoit BD. Pericardial disease and pericardial heart disease. In O'Rourke RA, editor:* Steins' internal medicine, *5th ed, St. Louis, Mosby–Year Book, 1998, p 273.)*

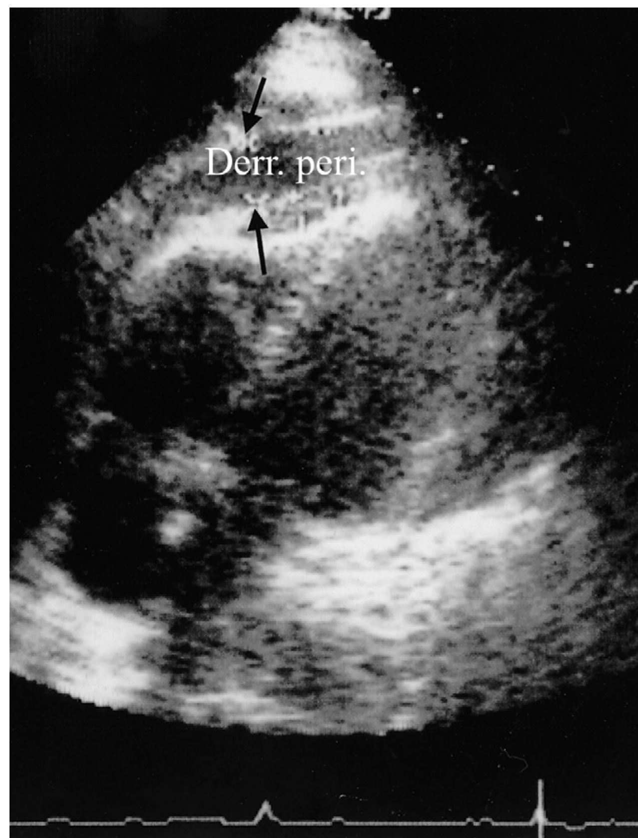


FIGURA 44-3 Imagen ecocardiográfica bidimensional de un derrame pericárdico agudo *(Derr. peri.)* como complicación de una revascularización transluminal percutánea del miocardio. La localización de una acumulación loculada de líquido se utiliza para dirigir la pericardiocentesis con aguja.

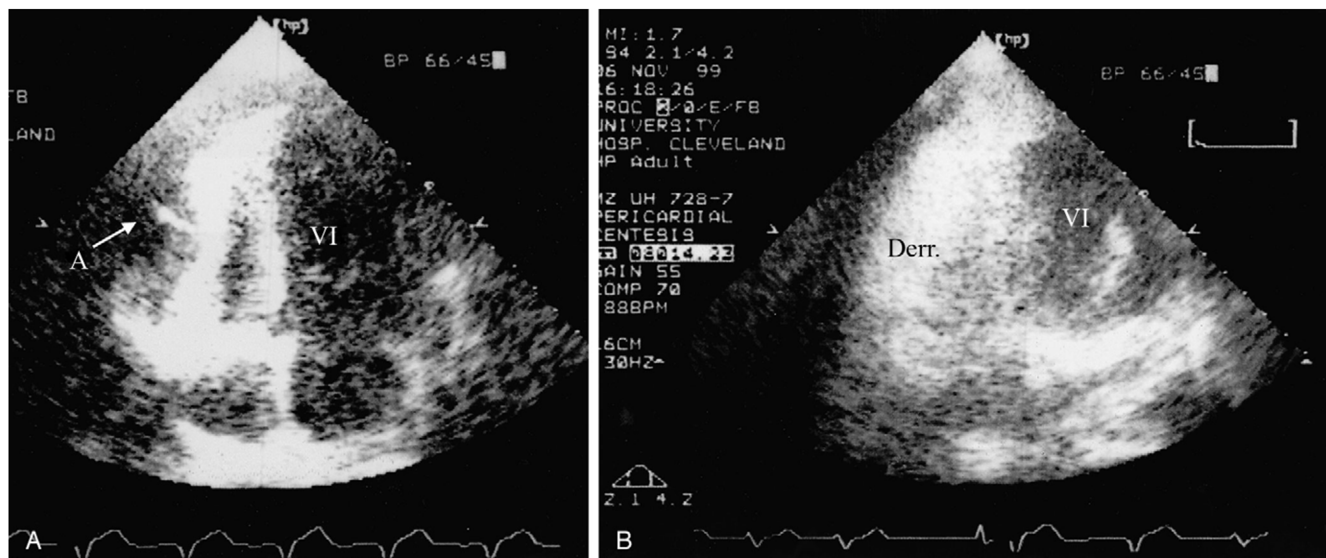


FIGURA 44-4 El estudio de imagen mediante ecocardiografía puede usarse para verificar la localización intrapericárdica de la aguja *(A)* mediante imagen directa **(A)** o mediante la producción de un efecto del contraste intrapericárdico *(Derr.)* después de la inyección de solución salina agitada **(B).** *VI,* ventrículo izquierdo.

loculados y la ausencia de una lesión traumática como consecuencia de la introducción en ciego de una aguja en el espacio pericárdico. La elección entre pericardiocentesis con aguja y drenaje quirúrgico depende de los recursos del centro, de la experiencia del médico, de la etiología del derrame, de la necesidad de obtener muestras de tejido para el diagnóstico y del pronóstico del paciente. La pericardiocentesis con aguja es a menudo la mejor opción cuando se conoce la etiología o se duda del diagnóstico de taponamiento, mientras que el drenaje quirúrgico es el mejor cuando se ha confirmado la existencia del taponamiento pero se desconoce la etiología. La pericardiocentesis no se recomienda en presencia de loculaciones, derrame menor de 1 cm o signos de fibrina y adherencias (fig. 44-4). Hay que saber que los abordaje quirúrgicos, como la pericardiotomía subxifoidea o el drenaje mediante toracoscopia, pueden realizarse con anestesia local y conllevan una morbilidad pequeña. Con independencia del método de extracción, el líquido pericárdico debe ser enviado al laboratorio para medición del hematocrito y recuentos, determinación de la concentración de glucosa, tinciones Gram, Ziehl-Nielsen y hongos, cultivos víricos, bacterianos y micóticos y citología. Dependiendo de las circunstancias clínicas, esta última se solicitará junto a la evaluación de marcadores tumorales y antígenos hidratos de carbono (si se sospecha una enfermedad maligna), análisis de adenosina desaminasa, interferón γ (IF-γ) y lisozima pericárdica, y PCR si se sospecha tuberculosis.

Se puede administrar una expansión de volumen con sustancias como sangre, plasma, dextrano o solución salina, pero solo para ganar tiempo. La eficacia de la expansión de volumen se evaluó en un estudio de 49 pacientes con derrames pericárdicos extensos y criterios hemodinámicos de taponamiento cardíaco que recibieron por vía intravenosa (i.v.) 500 ml de solución salina normal durante 10 min.[18] El índice cardíaco aumentó en más del 10% en el 47% de los pacientes, no se modificó en el 22% y disminuyó en el 31% restante. La expansión de volumen aumentó significativamente la presión intrapericárdica, la presión en la aurícula derecha y la presión telediastólica ventricular izquierda, y una presión sistólica menor de 100 mmHg predijo la respuesta favorable a la expansión de volumen. Los reflejos vagales que complican el taponamiento o la pericardiocentesis se tratan con atropina (1 mg i.v.). Se debe evitar la respiración con presión positiva, ya que reduce el retorno venoso, la presión transmural en el ventrículo derecho y el gasto cardíaco.

Los derrames recurrentes pueden tratarse mediante pericardiocentesis repetidas, escleroterapia con tetraciclina, creación quirúrgica de una ventana pericárdica o pericardiectomía. Se prefiere la pericardiectomía subtotal cuando se espera que la supervivencia del paciente sea mayor de 1 año. La ventana pleuropericárdica proporciona una zona extensa para la reabsorción del líquido, y se realiza a menudo en pacientes con derrames malignos. La pericardiectomía puede ser necesaria en caso de derrames recurrentes en pacientes en diálisis, mientras que en los pacientes muy graves la ventana pericárdica se puede crear por vía percutánea con catéter con balón.

Pericarditis constrictiva

La pericarditis constrictiva es una afección en la que un pericardio cicatricial engrosado y, a menudo, calcificado, limita el llenado diastólico de los ventrículos. Aunque la pericarditis aguda de cualquier causa puede desembocar en una pericarditis constrictiva, la más frecuente es la pericarditis idiopática, un traumatismo o cirugía cardíacos, irradiación mediastínica, enfermedades infecciosas como la tuberculosis, que es especialmente frecuente en países no industrializados, enfermedades neoplásicas, en especial de pulmón y mama, insuficiencia renal y enfermedades del tejido conjuntivo. Aunque se considera en general que un grosor normal del pericardio excluye el diagnóstico de pericarditis constrictiva, el 28% de 143 casos confirmados mediante cirugía tenían un grosor normal en la TC y el 18% tenían un grosor normal en el estudio histopatológico.[19]

La pericarditis constrictiva crónica clásica es menos frecuente ahora que en el pasado, mientras que la pericarditis subaguda constrictiva que aparece semanas o meses después de una lesión desencadenante, como después de la cirugía cardíaca, es cada vez más frecuente. En este último grupo de pacientes, la constricción puede ser transitoria, con una evolución de semanas o meses. No es sorprendente que la calcificación pericárdica sea poco frecuente. La fisiología constrictiva detectada con el Doppler se resolvió sin pericardiectomía en 36 de los 212 pacientes estudiados retrospectivamente en la Clínica Mayo después de una media de aproximadamente 8 semanas.[20] En pacientes asintomáticos que pueden tener pericarditis constrictiva oculta se debe obtener una prueba de esfuerzo con ejercicio y medición del consumo máximo de O_2 si es posible, con un cálculo minucioso de la presión venosa yugular y medición de las pruebas hepáticas. El aumento de la presión venosa yugular, la necesidad de diuréticos, los signos de insuficiencia hepática y la reducción de la tolerancia al ejercicio son indicaciones de cirugía.

La pericardiectomía es el tratamiento definitivo de la pericarditis constrictiva, pero no está justificada tanto al inicio de la constricción (oculta y de clase funcional I) como en casos avanzados graves (clase funcional IV), cuando el riesgo de la cirugía es excesivo (tasas de mortalidad operatorias del 30 al 40% frente al 6 al 19%) y los beneficios son ya menores.[21] Como algunos casos de constricción se resuelven espontáneamente antes de que se recomiende la pericardiectomía, parece prudente probar el tratamiento conservador en los pacientes con pericarditis subaguda constrictiva que se mantienen hemodinámicamente estables, durante 2 o 3 meses hasta que esté claro que el proceso constrictivo es permanente. Después de la pericardiectomía, la mejoría de los síntomas y la normalización de las presiones cardíacas pueden tardar varios meses, en menos tiempo cuando la cirugía se realiza

antes de que la enfermedad se haya cronificado. La calcificación se correlaciona con la cronicidad de la enfermedad en poblaciones con incidencia baja de pericarditis tuberculosa[22] y cuando la pericardiectomía es casi completa. Es deseable que la resección del pericardio sea completa o extensa. En un estudio, la evolución a largo plazo se predijo por la combinación de tres variables mediante un análisis de regresión logística por pasos. En concreto, el pronóstico fue peor en caso de edad mayor y una clase de la New York Heart Association (NYHA) más avanzada, y cuando la etiología fue la radiación.[21] En otro estudio, la edad, la disfunción renal, la hipertensión pulmonar, la disfunción ventricular izquierda y la hiponatremia fueron los factores predictivos adversos independientes.[23]

La pericardiectomía se realiza habitualmente a través de una esternotomía media, si bien algunos cirujanos prefieren acceder a través de una toracotomía. Aunque ha disminuido algo, el riesgo de mortalidad se mantiene en torno al 6-19% y aumenta cuando la calcificación es importante o se afecta el pericardio visceral. La disfunción sistólica ventricular izquierda puede aparecer después de la decorticación de un corazón que presentaba una constricción grave y, aunque puede requerir tratamiento durante varios meses, la disfunción se resuelve por completo. En casos muy bien seleccionados se puede plantear el trasplante ortotópico.[21]

El tratamiento médico de la pericarditis constrictiva tiene una función pequeña, pero importante. En algunos casos, la pericarditis constrictiva se resuelve espontáneamente o en respuesta a diversas combinaciones de AINE, esteroides y antibióticos.[20] En el resto de los casos, el tratamiento médico es adyuvante. La administración específica de antibióticos, como los antituberculosos, debe comenzar antes de la cirugía y continuará después. El uso en el preoperatorio de los diuréticos debe ser moderado, con el objetivo de reducir la elevación de la presión yugular, el edema y la ascitis, pero sin eliminarlos totalmente. En el postoperatorio, los diuréticos se administrarán si no se produce la diuresis espontánea. La presión venosa central puede tardar semanas o meses en volver a la normalidad después de la pericardiectomía y la fracción de eyección ventricular izquierda puede disminuir en el postoperatorio, pero solo para volver a la normalidad meses más tarde. Mientras tanto, es útil administrar digoxina, diuréticos y vasodilatadores. En presencia de fibrilación auricular, los diuréticos y la digoxina son útiles cuando el paciente no es candidato a la pericardiectomía debido a su riesgo quirúrgico elevado.

La prevención de la constricción pericárdica consiste en el tratamiento adecuado de la pericarditis aguda y el drenaje pericárdico adecuado. Aunque la instilación de fibrinolíticos es preventiva (urocinasa, 400.000 U por instilación hasta 1,6 millones U; estreptocinasa, 250.000 UI por instilación hasta 1 millón UI), la de corticoesteroides es a menudo ineficaz.[24]

Tratamiento de las causas específicas de pericarditis

Pericarditis purulenta

La incidencia y el espectro bacteriano de la pericarditis purulenta han evolucionado, ya que la cirugía y la manipulación instrumental del corazón son ahora más frecuentes, la flora responsable de las infecciones nosocomiales se ha modificado por un proceso de selección y la supervivencia de los huéspedes inmunodeprimidos es mayor. La pericarditis bacteriana se trata mediante exploración quirúrgica y drenaje (se prefiere la pericardiectomía) y los antibióticos sistémicos adecuados, que se considerarán adyuvantes. Es esencial mantener un índice de sospecha alto. En el entorno apropiado, la afectación del pericardio pasa a menudo desapercibida cuando complica una infección sistémica y sus características distintivas no están presentes. El umbral para obtener una ecocardiografía en el paciente con sepsis debe ser bajo, y es necesario explorar el espacio pericárdico siempre que se sospeche la pericarditis purulenta. Las soluciones irrigantes yodadas pueden provocar constricción, y deben evitarse. Los fibrinolíticos, comentados anteriormente, pueden usarse para lisar las adherencias fibrosas, licuar un exudado purulento y prevenir la pericarditis constrictiva.[24]

Pericarditis micobacteriana y micótica

La tuberculosis es una causa mayor de pericarditis en países no industrializados y, aunque es poco frecuente en EE. UU., su incidencia ha aumentado debido a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).[25] La pericarditis tuberculosa es consecuencia de la diseminación hematógena de la tuberculosis primaria o de la lisis de las adenopatías mediastínicas infectadas, motivo por el cual los síntomas y signos típicos y los indicios radiológicos de tuberculosis pulmonar están habitualmente ausentes. La pericarditis fibrinosa con necrosis caseificante e infiltrado mononuclear da lugar a una fase de derrame que a menudo es voluminoso y hemodinámicamente significativo. La fase de adherencias sigue a la resolución del derrame y termina provocando adherencias calcificadas densas con constricción clínica en casi la mitad de los casos.

El diagnóstico de pericarditis tuberculosa se basa en la identificación histológica, el cultivo de *Mycobacterium tuberculosis,* una pericarditis con tuberculosis extracardíaca demostrada o un derrame pericárdico que responde al tratamiento antituberculoso.[1-4] La detección del ADN de *M. tuberculosis* mediante PCR, una actividad alta de la adenosina desaminasa o concentraciones altas de lisozima o interferón γ en el líquido pericárdico son pruebas útiles para el diagnóstico indirecto. El diagnóstico «definitivo» de la pericarditis tuberculosa se establece demostrando los bacilos tuberculosos en el líquido pericárdico (sensibilidad diagnóstica, 53 al 75%) o en la biopsia del pericardio (sensibilidad diagnóstica, 10 al 64%). El diagnóstico «probable» se establece cuando hay pruebas de tuberculosis en otros territorios en presencia de una pericarditis de origen desconocido, exudado linfocítico en el pericardio con actividad alta de adenosina desaminasa o buena respuesta al tratamiento antituberculoso.[26] El diagnóstico de presunción requiere determinar en la anamnesis el contacto con casos o la conversión de la prueba con derivado purificado de proteínas, si bien esta última carece tanto de la sensibilidad como de la especificidad suficientes. La resonancia magnética (RM) realzada con gadolinio también puede ser útil para el diagnóstico temprano.

Es necesario extraer el líquido y proceder a su cultivo, e iniciar el tratamiento antituberculoso. Dependiendo del aspecto ecocardiográfico, puede ser necesario el drenaje subxifoideo. Algunos autores recomiendan una pericardiectomía precoz en todos los casos de pericarditis tuberculosa, pero el pronóstico a largo plazo es excelente cuando no hay compresión del corazón en la fase aguda de la enfermedad y se utiliza tratamiento médico solo.[26] En la pericarditis tuberculosa es eficaz utilizar multifarmacoterapia y corticoesteroides, mientras que las infecciones por micobacterias atípicas, en especial *M. avium-intracellulare,* pueden ser resistentes al tratamiento. Los pacientes con pericarditis tuberculosa deben recibir un régimen de isoniacida (5 mg/kg hasta un máximo de 300 mg), rifampicina (10 mg/kg hasta un máximo de 600 mg), piracinamida (15 a 30 mg/kg/día hasta 3 g) y etambutol (5 a 25 mg/kg hasta un máximo de 2,5 g) durante un mínimo de 2 meses, seguidos por isoniacida y rifampicina durante 6 meses. Este breve ciclo de quimioterapia es tan eficaz como otro de 9 meses, y es eficaz en caso de VIH.[26] Los corticoesteroides (prednisona, 1 a 2 mg/kg/día) pueden ser útiles si el derrame pericárdico persiste o reaparece durante el tratamiento, y son beneficiosos a corto plazo reduciendo la morbilidad y la mortalidad, aunque no disponemos de datos definitivos que apoyen su uso en la prevención de la constricción en el derrame pericárdico primario.[27] La pericardiectomía puede ser necesaria en caso de taponamiento cardíaco recurrente.

Los pacientes quedarán en observación por si aparece la constricción, ya que la mitad de ellos necesitarán pericardiectomía,[28] que será de urgencia si el caso no mejora o empeora en 1 o 2 meses, se aprecia engrosamiento pericárdico o aparecen signos de constricción. En cuanto a los pacientes con hemodinámica compatible con pericarditis constrictiva con derrame, debe programarse la pericardiectomía visceral y parietal después de algunas semanas de quimioterapia. La hipotensión persistente puede indicar una insuficiencia suprarrenal tuberculosa.

La pericarditis como complicación de la infección micótica grave por *Histoplasma* o *Coccidioides immitis* puede ser de causa inmunitaria, se resuelve espontáneamente y no siempre necesita tratamiento específico. En pocas ocasiones se utiliza anfotericina B (hasta 2,5 g), itraconazol (200 a 400 mg/día), ketoconazol (200 a 400 mg/día) y fluconazol (200 a 400 mg/día). En caso de infección diseminada por *Candida, Aspergillus, Actinomycetes* y *Nocardia* se pueden necesitar descompresión quirúrgica y tratamiento antimicótico o antimicrobiano específico.

Pericarditis asociada al virus de la inmunodeficiencia humana

El VIH es una causa importante de cardiopatía pericárdica. Normalmente, los derrames pericárdicos son pequeños y asintomáticos en pacientes ambulatorios, pero los derrames grandes y el taponamiento son frecuentes en los pacientes hospitalizados con síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA) en estadios avanzados. Un derrame pericárdico sintomático grande en pacientes con infección por el VIH tiene que ser investigado exhaustivamente, ya que hay causas identificables en dos tercios de los casos.[29] En un tercio de los pacientes con VIH el taponamiento es de origen micobacteriano *(M. tuberculosis* o *M. avium-intracellulare).*[29]

Pericarditis neoplásica

La neoplasia metastásica sigue siendo la principal causa de la enfermedad pericárdica en pacientes hospitalizados, con mayor frecuencia en los pacientes con cáncer de pulmón o mama, melanoma, linfoma y leucemia aguda. Muchos casos son asintomáticos y se encuentran solo casualmente en la autopsia, pero otros causan síntomas y pueden evolucionar a taponamiento cardíaco. El pericardio puede estar engrosado y provocar la constricción. Con menor frecuencia se produce una pericarditis constrictiva con derrame.

En casi todos los casos es necesario extraer el líquido si el derrame es grande y resistente o si se llega al taponamiento.[30] El abordaje específico depende de la longevidad esperada del paciente y de su situación médica. La pericardiocentesis se asocia a una tasa elevada de recurrencia, pero no proporciona una muestra de tejido para biopsia. Los fármacos esclerosantes, como la tetraciclina (500 a 1.000 mg en 20 ml de solución salina estéril), reducen las recurrencias y su uso puede plantearse en pacientes con mal pronóstico. Sin embargo, la esclerosis es dolorosa, no mejora el pronóstico y no siempre es mejor que un catéter permanente solo. La pericardiectomía subtotal es más eficaz, pero debe realizarse en pacientes cuidadosamente seleccionados. La pericardiotomía con balón evita las molestias y el riesgo de la cirugía y es probable que sustituya la pericardiotomía subxifoidea quirúrgica en pacientes muy graves, con una supervivencia previsiblemente reducida. La radioterapia y la instilación intrapericárdica de coloide con P32, una suspensión de fósforo radioactivo, son estrategias eficaces para controlar el derrame pericárdico pero no están exentas de dificultades técnicas y de efectos adversos.[30,31]

Pericarditis como complicación del infarto de miocardio y síndrome de lesión pospericárdica

Antes de la era de la reperfusión, la pericarditis era frecuente en los primeros días tras el infarto de miocardio (IM) y se presentaba hasta en el 28 al 43% de los infartos mortales, pero era clínicamente evidente en el 7% de los casos. Actualmente, la pericarditis es mucho menos frecuente, probablemente como consecuencia de una tasa mucho menor de IM transmurales que en épocas anteriores. La afectación del pericardio está relacionada con el tamaño del infarto y se asocia a un mal pronóstico. Un aspecto clínico importante es el grado en que la pericarditis aguda del IM influye en el tratamiento con anticoagulantes. Un roce pericárdico que se presente en los 2 o 3 días primeros sin derrame pericárdico asociado no debe influir en las decisiones clínicas, pero la pericarditis que se presenta en fases posteriores de la evolución o la que se acompaña por derrame pericárdico o taponamiento son una contraindicación para el tratamiento anticoagulante. El taponamiento cardíaco se presenta en pocas ocasiones, excepto en pacientes que reciben anticoagulantes sistémicos o en caso de rotura cardíaca. El tratamiento fibrinolítico precede casi siempre al desarrollo de la pericarditis, por lo tanto, habitualmente no afecta a la toma de decisiones clínicas. No obstante, el tratamiento trombolítico puede tener consecuencias nefastas cuando la pericarditis aguda se confunde con un infarto agudo de miocardio (IAM).

La pericarditis y el derrame pericárdico que son consecuencia de una lesión previa del pericardio componen el síndrome de lesión pospericárdica (SLP), que incluye el síndrome post-IM, o síndrome de Dressler, y el síndrome pospericardiotomía. El SLP se caracteriza por un período de latencia entre el episodio pericárdico desencadenante y la pericarditis, la tendencia a la recurrencia y fiebre u otros marcadores de inflamación sistémica. La presentación y la evolución clínica del síndrome pospericardiotomía son comparables a la del síndrome post-IM. La molestia más frecuente es el dolor torácico, que se presenta entre unos días o varias semanas después de una cirugía cardíaca. Como sucede con la pericarditis post-IM, la pericarditis diferida que se presenta después de la cirugía cardíaca es más frecuente en pacientes que tenían pericarditis activa poco después de la cirugía cardíaca. El síndrome pospericardiotomía es un factor contribuyente importante en aproximadamente un tercio de los derrames que se producen después de 7 días en pacientes en el postoperatorio. El tratamiento del síndrome pospericárdico consiste en AAS, AINE, colchicina, que también puede ser preventiva, y, si es necesario, un ciclo corto de esteroides, que no es preventivo. La instilación intrapericárdica de triamcinolona parece ser prometedora, pero requiere más estudios.

La colchicina reduce significativamente la incidencia de SLP después de la cirugía cardíaca.[32] En el estudio multicéntrico de mayor tamaño con colchicina en la prevención del síndrome pospericardiotomía, Colchicine for the Prevention of Post-Pericardiotomy Syndrome (COPPS), se asignó aleatorizadamente a 360 pacientes sometidos a cirugía cardíaca para recibir en el tercer día de postoperatorio colchicina o placebo, administrados durante 30 días. El criterio de valoración principal fue el desarrollo del síndrome pospericardiotomía a los 12 meses.[32] La administración de colchicina redujo significativamente la aparición de este síndrome a los 12 meses en comparación con placebo (9 frente a 21%). La tasa de efectos secundarios, relacionados principalmente con la intolerancia digestiva, fue parecida en los dos grupos del estudio.

En cuanto a los pacientes que desarrollan el SLP, el tratamiento de primera línea consiste en AAS. Si fracasa, se puede añadir un AINE como ibuprofeno si no hay contraindicaciones, como las comentadas anteriormente. En la pericarditis asociada al IAM se prefiere usar AAS, y probablemente se deba evitar utilizar un AINE distinto de este porque el tratamiento antiinflamatorio puede alterar la formación de la cicatriz. El AAS también puede ser el de primera elección en pacientes que necesitan tratamiento antiagregante concomitante por cualquier motivo. Cuando se administre AAS u otro AINE debe administrarse protección digestiva.

Cuando el paciente no responde al AAS, AINE o colchicina, suele ser eficaz un ciclo corto de esteroides. La administración de prednisona comienza normalmente en dosis de 60 mg/día. Las dosis van reduciéndose cuando el paciente está asintomático y los signos objetivos están comenzando a mejorar, primero rápidamente, por ejemplo 5 mg cada 3 días hasta alcanzar la dosis de 20 mg/día, y después más lentamente. Si la pericarditis recurre, la dosis vuelve a aumentarse hasta la dosis mínima que suprimió el síndrome, manteniéndose así durante varias semanas, y después vuelve a reducirse.

Se ha propuesto la pericardiocentesis con instilación intrapericárdica de triamcinolona (300 mg/m^2) como alternativa al tratamiento sistémico en los pacientes con pericarditis autorreactiva recurrente o persistente con derrame (no solo SLP), para evitar los efectos secundarios sistémicos.[33] No obstante, este abordaje requiere una mayor investigación, dado que los datos existentes en este sentido son escasos.

Enfermedad pericárdica inducida por radiación

La pericarditis aguda es poco frecuente en etapas tempranas durante la radioterapia, y es más probable que sea consecuencia de los efectos inducidos por la radiación en el tumor más que un efecto tóxico directo de la radiación en el pericardio. En este caso, el tratamiento no debe interrumpirse, si bien puede ser necesario reducir la dosis. Una forma de lesión pericárdica que es diferida (habitualmente, menos de 1 año, aunque es muy variable) puede presentarse como pericarditis aguda o derrame, a menudo con algún grado de compresión cardíaca. La reacción del pericardio ante la radiación es la inflamación fibrinosa, a menudo con derrame. Aunque la lesión aguda remite habitualmente en un plazo de 24 meses sin secuelas, la pericarditis constrictiva o constrictiva con derrame se puede manifestar solo después de muchos años.

En el estadio de derrame, el diagnóstico diferencial incluye la recurrencia de la neoplasia, en cuyo caso el estudio del líquido pericárdico es útil porque el líquido muestra con frecuencia los signos de la neoplasia maligna. Cuando el diagnóstico es aún dudoso, puede ser necesario obtener una biopsia, en especial epicárdica.[34] El derrame puede deberse al estado de hipotiroidismo inducido por la radioterapia.

La pericarditis aguda inducida por radiación puede recibir tratamiento sintomático como en la pericarditis aguda idiopática. El derrame

pericárdico hemodinámicamente no significativo también puede recibir tratamiento conservador, ya que la resolución espontánea es la regla. No obstante, se ofrecerá la posibilidad de pericardiectomía a los pacientes sintomáticos con derrames pericárdicos recurrentes grandes. La pericarditis constrictiva requiere una pericardiectomía, a menos que la biopsia obtenida para distinguir la constricción de la miocardiopatía restrictiva secundaria a la radiación revele una fibrosis endomiocárdica significativa.

Enfermedad pericárdica debida a un traumatismo

Los traumatismos, tanto cerrados como penetrantes, son una causa importante de pericarditis, en especial entre los varones jóvenes. La pericarditis constrictiva crónica, el derrame pericárdico recurrente y la pericarditis recurrente aguda son complicaciones de sobra conocidas de este tipo de traumatismos. Aunque la pericarditis traumática se ve a menudo ensombrecida por las lesiones asociadas, y habitualmente se resuelve sin incidentes, la afectación del pericardio puede suponer un riesgo vital para el paciente. La ecocardiografía utilizada en el servicio de traumatología permite diagnosticar el hemopericardio de forma rápida y precisa en pacientes con heridas cardíacas potencialmente penetrantes. El desenlace clínico es malo si no se puede reparar la lesión responsable del taponamiento. En ocasiones se presenta una pericarditis constrictiva, que puede retrasarse durante semanas o años después de la lesión.

Quilopericardio

Los derrames pericárdicos quilosos se presentan habitualmente después de una lesión traumática o quirúrgica del conducto torácico, pero también puede ser consecuencia de su obstrucción neoplásica *(quilopericardio secundario)*. Con menor frecuencia, puede ser idiopático *(quilopericardio primario)*. Si el paciente no responde a una dieta rica en triglicéridos de cadena media y la pericardiocentesis, están justificadas la ligadura del conducto torácico y la pericardiectomía.[35] En los casos que no se consideren adecuados para el tratamiento intensivo se puede implantar un conducto pericardioperitoneal con válvula.[35]

Enfermedad pericárdica en pacientes con insuficiencia renal

La pericarditis complica tanto la uremia como la diálisis (hemoperitoneal y peritoneal) y puede ser clínicamente silente. La manifestación clínica de la enfermedad pericárdica nefrógena puede ser una pericarditis fibrinosa aguda, un derrame pericárdico o un taponamiento cardíaco. La pericarditis constrictiva clásica es muy poco frecuente.

Aunque la intensificación de la diálisis es una modalidad de tratamiento aceptada para la enfermedad hemodinámicamente no significativa, persiste una controversia considerable sobre el tratamiento óptimo de un derrame pericárdico de gran tamaño persistente o recurrente. El taponamiento es indicación de drenaje pericárdico, y un derrame crónico resistente de gran tamaño justifica la pericardiocentesis. Un abordaje conservador, como la intensificación de la diálisis y AINE, puede bastar en los casos menos graves. Se ha propuesto instilar esteroides no absorbibles (triamcinolona, 50 mg cada 6 h durante 2 o 3 días) directamente en el espacio pericárdico,[36] pero no disponemos de datos controlados y aleatorizados sobre esta forma de tratamiento. Si es necesario el drenaje con aguja, debe dejarse un catéter permanente en el espacio pericárdico durante al menos 2 o 3 días. La pericarditis con derrame asociada a la diálisis responde habitualmente a la intensificación de la misma y a la heparinización regional o a la modificación de la diálisis peritoneal. La pericardiectomía puede ser necesaria en caso de derrames intratables.

Enfermedad pericárdica mixedematosa

La pericarditis con derrame, que en ocasiones contiene colesterol, se presenta aproximadamente en un tercio de los pacientes con mixedema. Los derrames aparecen lentamente y pueden alcanzar un tamaño prodigioso, y se consigue su resolución lentamente después del tratamiento con hormona tiroidea. El drenaje pericárdico no está indicado en general, ya que los derrames debidos a un mixedema pocas veces provocan taponamiento.

Enfermedad pericárdica relacionada con enfermedades del tejido conjuntivo

La pericarditis puede acompañar prácticamente a cualquier enfermedad del tejido conjuntivo y se manifiesta como pericarditis aguda o crónica con o sin derrame. Aunque el taponamiento, la enfermedad constrictiva con derrame y la pericarditis constrictiva son complicaciones conocidas, la mayoría de los casos son subclínicos y, en muchos casos, se reconocen solo en la autopsia. En ausencia de taponamiento o en derrames infectados secundariamente, es útil usar AINE y corticoesteroides.

Enfermedad pericárdica y embarazo

Los derrames de tamaño pequeño o moderado se presentan en el último trimestre de aproximadamente el 40% de las gestaciones sanas, si bien las acumulaciones más grandes deben hacer pensar en otro trastorno.[37] La mayoría de las enfermedades pericárdicas del embarazo se tratan igual que en pacientes no gestantes, aunque la colchicina está contraindicada y el AAS en dosis altas puede cerrar prematuramente el conducto arterioso.[37] La pericardiocentesis se debe reservar para derrames grandes que provocan taponamiento o cuando se sospeche la infección. El empleo de la guía ecocardiográfica evita la irradiación del feto.

Enfermedad pericárdica medicamentosa y yatrógena

Son muchos los fármacos y toxinas que pueden causar una cardiopatía pericárdica (tabla 44-3) al producir lupus medicamentoso, una reacción de hipersensibilidad o idiosincrásica o irritación o hemorragia del pericardio. La enfermedad pericárdica yatrógena es consecuencia tanto de las complicaciones ya conocidas como de los contratiempos inesperados de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, y su tratamiento específico depende de cada procedimiento en particular. Por ejemplo, aunque la punción transeptal puede requerir la pericardiocentesis de rescate, la perforación de una arteria coronaria mediante una guía puede requerir solo la retirada de la misma y la espera vigilada. El corte transversal de una arteria coronaria durante procedimientos

TABLA 44-3 Fármacos y toxinas implicadas como causa de la cardiopatía pericárdica

LUPUS MEDICAMENTOSO	HIPERSENSIBILIDAD O REACCIÓN IDIOSINCRÁSICA	IRRITACIÓN O HEMORRAGIA PERICÁRDICOS
Procainamida	Penicilinas, sulfas	Anticoagulantes
Tocainida	Cefalosporinas	Trombolíticos
Hidralacina	Estreptomicina	Contacto del pericardio con:
Metildopa	Arabinofuranosilo de citidina (Ara-C)	Tetraciclina
Fenitoína	Minoxidilo	Talco
Reserpina	Practolol	Amianto
Mesalacina	Tiacidas	Silicona
Isoniacida	Amiodarona	
Betaxolol	Ciclofosfamida, azatioprina	
	Antraciclinas	
	Psicofuranina	
	5-fluorouracilo	
	Metotrexato	
	Ciclosporina	
	Metisergida, fármacos ergolina	
	Cromoglicato de sodio	
	Carbamacepina	
	Clozapina	
	Estreptocinasa	
	Fenilbutazona	
	Doxorrubicina	
	Inhalación de humo de polímeros	
	Vacunas (viruela, fiebre amarilla)	
	GM-CSF, citocinas (IL-2, IF-α)	
	Enfermedad del suero, picadura del pez escorpión	

GM-CSF, factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos; *IF-α,* interferón α; *IL-2,* interleucina 2.
Modificado de Spodick DH. *The pericardium: a comprehensive textbook.* 1997, New York, Marcel Dekker, p 412.

intervencionistas coronarios se trata con una endoprótesis cubierta o mediante un balón de perfusión. La ecocardiografía sistemática se recomienda después de obtener una biopsia del miocardio o de implantar el electrodo de un marcapasos.[1]

Anticoagulación en la pericarditis

El tratamiento anticoagulante en pacientes con pericarditis aguda y derrame requiere el análisis de los riesgos y beneficios consecuentes, aunque no disponemos de muchos datos objetivos para la toma de decisiones. La pericarditis aguda responde en general a los AINE en pocos días, tiempo durante el cual se pueden retirar los anticoagulantes en pacientes de riesgo bajo. Los pacientes con un riesgo más alto de tromboembolia pueden pasar a heparina mientras se espera la respuesta clínica. Los derrames de causa no explicada deben evaluarse para descartar la hemorragia.

Agradecimientos

Queremos agradecer a Ralph Shabetai sus comentarios útiles y su aliento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:587-610.
2. Maisch B, Ristic AD, Pankuweit S. Intrapericardial treatment of autoreactive pericardial effusion with triamcinolone: the way to avoid side effects of systemic corticosteroid therapy. *Eur Heart J* 2002;23:1503-1508.
3. Imazio M, Demichelis B, Parrini I, et al. Day-hospital treatment of acute pericarditis: a management program for outpatient therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1042-1046.
4. Topol EJ. Arthritis medicines and cardiovascular events—"house of coxibs.". *JAMA* 2005;293:366-368.
5. Imazio M, Brucato A, Trinchero R, et al. Colchicine for pericarditis: hype or hope? *Eur Heart J* 2009;30:532-539.
6. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the Colchicine for acute Pericarditis (COPE) trial. *Circulation* 2005;112:2012-2016.
7. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (Colchicine for Recurrent Pericarditis) trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1987-1991.
8. Marcolongo R, Russo R, Laveder F, et al. Immunosuppressive therapy prevents recurrent pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1276-1279.
9. Maisch B, Ristic AD, Pankuweit S. Intrapericardial treatment of autoreactive pericardial effusion with triamcinolone: the way to avoid side effects of systemic corticosteroid therapy. *Eur Heart J* 2002;23:1503-1508.
10. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. *Circulation* 2008;118:667-671.
11. Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trinchero R, Adler Y. Contemporary issues in the management of pericardial diseases. *Circulation* 2010;121:916-928.
12. Merce J, Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, et al. Should pericardial drainage be performed routinely in patients who have a large pericardial effusion without tamponade? *Am J Med* 1998;105:106-109.
13. Merce J, Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, et al. Correlation between clinical and Doppler echocardiographic findings in patients with moderate and large pericardial effusion: implications for the diagnosis of cardiac tamponade. *Am Heart J* 1999;138:759-764.
14. Tsang TS, Enriquez-Sarano M, Freeman WK, et al. Consecutive 1127 therapeutic echocardiographically guided pericardiocentesis: clinical profile, practice patterns, and outcomes spanning 21 years. *Mayo Clin Proc* 2002;77:429-436.
15. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Outcomes of clinically significant idiopathic pericardial effusion requiring intervention. *Am J Cardiol* 2003;91:704-707.
16. Allen KB, Faber LP, Warren WH, et al. Pericardial effusion: subxiphoid pericardiostomy versus percutaneous catheter drainage. *Ann Thorac Surg* 1999;67:437-440.
17. Girardi LN, Ginsberg RJ, Burt ME. Pericardiocentesis and intrapericardial sclerosis: effective therapy for malignant pericardial effusions. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1427-1428.
18. Sagristà-Sauleda J, Angel J, Sambola A, Permanyer-Miralda G. Hemodynamic effects of volume expansion in patients with cardiac tamponade. *Circulation* 2008;117:1545.
19. Talreja DR, Edwards WD, Danielson GK, et al. Constrictive pericarditis in 26 patients with histologically normal pericardial thickness. *Circulation* 2003;108:1852-1857.
20. Haley JH, Tajik AJ, Danielson GK, et al. Transient constrictive pericarditis: causes and natural history. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:271-275.
21. Ling LH, Oh JK, Schaff HV, et al. Constrictive pericarditis in the modern era: evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy. *Circulation* 1999;100:1380-1386.
22. Ling L, Oh J, Breen J, et al. Calcific constrictive pericarditis: Is it still with us? *Ann Intern Med* 2000;132:444-450.
23. Bertog SC, Thambidorai SK, Parakh K, et al. Constrictive pericarditis: etiology and cause-specific survival after pericardiectomy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1445-1452.
24. Ustunsoy H, Celkan MA, Sivrikoz MC, et al. Intrapericardial fibrinolytic therapy in purulent pericarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:373-376.
25. Mastroianni A, Coronado O, Chiodo F. Tuberculous pericarditis and AIDS: case reports and review. *Eur J Epidemiol* 1997;13:755-759.
26. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. *Circulation* 2005;112:3608-3616.
27. Ntsekhe M, Wiysonge C, Volmink JA, et al. Adjuvant corticosteroids for tuberculous pericarditis: promising, but not proven. *QJM* 2003;96:593-599.
28. Fowler N. Tuberculous pericarditis. *J Am Med Assn* 1991;266:99-103.
29. Estok L, Wallach F. Cardiac tamponade in a patient with AIDS: a review of pericardial disease in patients with HIV infection. *Mt Sinai J Med* 1998;65:33-39.
30. Tsang TS, Seward JB, Barnes ME, et al. Outcomes of primary and secondary treatment of pericardial effusion in patients with malignancy. *Mayo Clin Proc* 2000;75:248-253.
31. Dempke W, Firusian N. Treatment of malignant pericardial effusion with 32P-colloid. *Br J Cancer* 1999;80:1955-1957.
32. Imazio M, Trinchero R, Brucato A, et al. Colchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2010;31:2749-2754.
33. Maisch B, Ristic´ AD, Pankuweit S. Intrapericardial treatment of autoreactive pericardial effusion with triamcinolone; the way to avoid side effects of systemic corticosteroid therapy. *Eur Heart J* 2002;23:1503.
34. Maisch B, Pankuweit S, Brilla C, et al. Intrapericardial treatment of inflammatory and neoplastic pericarditis guided by pericardioscopy and epicardial biopsy—results from a pilot study. *Clin Cardiol* 1999;22:I17-I22.
35. Hoit BD. Chylopericardium and cholesterol pericarditis. LeWinter MM, Downey BC, editors.
36. Wood JE, Mahnensmith RL. Pericarditis associated with renal failure: evolution and management. *Semin Dial* 2001;14:61-66.
37. Ristic AD, Seferovic PM, Ljubic A, et al. Pericardial disease in pregnancy. *Herz* 2003;28:209-215.

CAPÍTULO 45

Momento óptimo de una intervención quirúrgica o mecánica en la cardiopatía valvular nativa

Melanie S. Sulistio, Edmund A. Bermudez y William H. Gaasch

Perspectiva general

El momento de la intervención quirúrgica en el tratamiento de la disfunción valvular nativa aislada depende de varios elementos. La presencia de síntomas es importante y refleja la carga hemodinámica que ejercen las lesiones en el tamaño y la función ventriculares. Cuando las lesiones son leves, la función ventricular sistólica se mantiene sin modificaciones importantes y el paciente está asintomático. No obstante, el efecto hemodinámico puede empezar a emerger a medida que las lesiones se agravan como consecuencia de las modificaciones de la geometría y la función de los ventrículos. Los síntomas cardiovasculares aparecen finalmente y, si no recibe tratamiento, terminan apareciendo la disfunción ventricular persistente y el compromiso circulatorio. Por lo tanto, la enfermedad cardíaca de una válvula nativa representa una tríada de gravedad de la lesión, función ventricular y síntomas que es el factor principal para establecer el momento de la intervención, intentando evitar la disfunción ventricular irreversible y la morbilidad y mortalidad cardiovascular.[1]

Los avances tecnológicos han permitido la detección y evaluación no invasivas de la disfunción valvular. En particular, la ecocardiografía se ha convertido en el pilar de la evaluación de las lesiones de las válvulas cardíacas. El efecto hemodinámico de la cardiopatía valvular puede evaluarse y cuantificarse con facilidad utilizando el análisis multiparamétrico, que incluye la evaluación del tamaño y la función de los ventrículos.[2] No obstante, en algunos casos la gravedad de la enfermedad valvular puede ser ambigua o no concordar con otros resultados clínicos, poniendo en duda el diagnóstico de la gravedad. En esos casos, pueden obtenerse las mediciones hemodinámicas invasivas durante el cateterismo cardíaco, que aclaran la gravedad de la lesión. Aún así, la gravedad de la lesión por sí sola no es indicación obligada de corrección quirúrgica.

El tratamiento corrector de la cardiopatía valvular es mecánico y absoluto. El proceso de decisión hasta llegar a la derivación del paciente para la corrección quirúrgica es a menudo complejo y requiere valorar el riesgo del procedimiento en sí mismo y los riesgos de las válvulas cardíacas protésicas en relación con las condiciones concretas de cada paciente. Por lo tanto, el tipo de intervención mecánica (percutánea o quirúrgica, o reparación frente a reemplazo) es un factor a tener en cuenta en el momento de decidir el tratamiento.

Estenosis aórtica

Evaluación de la gravedad

La gravedad de la estenosis aórtica puede evaluarse con procedimientos no invasivos a través de la ecocardiografía o con métodos invasivos durante el cateterismo cardíaco.[3] Ambos métodos permiten una evaluación precisa del área valvular y de los gradientes transaórticos. No obstante, y debido a su sencillez y a su precisión relativa, la ecocardiografía sigue siendo la técnica principal de evaluación y seguimiento de la estenosis aórtica. La evaluación transtorácica proporciona la información hemodinámica necesaria para evaluar la gravedad de la estenosis prácticamente en todos los pacientes, de manera que se puedan formular estrategias de tratamiento. Se puede obtener con facilidad la información morfológica, como el patrón y el grado de calcificación y el número de valvas, así como la evaluación de la función e hipertrofia ventriculares.

La gravedad de la lesión se puede clasificar calculando el área de la válvula aórtica (AVA) y determinando el gradiente de presión transvalvular medio.[4] En la ecocardiografía se aplica la ecuación de continuidad para determinar el área valvular, midiéndose los gradientes medios mediante técnicas Doppler.

$$\mathrm{AVA} = \frac{\pi(\mathrm{D}/2)^2 \times \mathrm{V_{TSVI}}}{\mathrm{V_{VA}}}$$

En esta ecuación, *D* es el diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI), V_{TSVI} es la velocidad de la sangre a través del TSVI mediante Doppler de onda pulsada y V_{VA} es la velocidad máxima a través de la válvula aórtica (VA) medida mediante Doppler de onda continua. La precisión de la medición del área valvular en la ecocardiografía depende de la exactitud de la medición de esos elementos, que puede depender en gran medida del ecografista. La planimetría directa de la VA puede obtenerse también a través de la ecocardiografía transesofágica (ETE), aunque el área valvular se sobreestima cuando la planimetría se realiza más cerca del anillo que en las puntas de las valvas, donde tiene lugar la coaptación.

Si se realiza un cateterismo cardíaco, para calcular el área del orificio se aplica la fórmula de Gorlin y Gorlin.[5]

$$\mathrm{AVA} = \frac{\mathrm{GC}/\mathrm{PES(FV)}}{44{,}3\sqrt{\mathrm{GM}}}$$

En este caso, *AVA* representa el área de la válvula aórtica (cm^2), *GC* es el gasto cardíaco (ml/min), *PES* es el período de eyección sistólico (segundos), *FV* es la frecuencia ventricular (lpm) y GM es el gradiente transvalvular medio. El cálculo exacto del gasto cardíaco dependerá de la utilización correcta de la termodilución, el cálculo de Fick y la técnica angiográfica.[5] La termodilución es menos precisa en situaciones de flujo bajo, insuficiencia tricuspídea significativa y ritmos irregulares. Para el cálculo de Fick se requiere medir el consumo de oxígeno.

La implantación del transductor y el momento de la medición son variables importantes para calcular el área valvular de forma precisa.

Ambas técnicas de evaluación del área valvular dependen del flujo, de manera que las áreas valvulares calculadas pueden ser artificialmente pequeñas en presencia de un flujo bajo (es decir, con un gasto cardíaco bajo) y gradientes de presión bajos. Durante el cateterismo, puede ser útil calcular la resistencia valvular en esas situaciones.[6] Como la resistencia puede ser menos sensible a los cambios del flujo, en general se ve una resistencia valvular mayor (> 250 dinas/s/cm^{-5}) cuando la estenosis aórtica es realmente grave. La utilización de dobutamina, durante el cateterismo cardíaco o junto a la ecocardiografía, puede ser útil en esas situaciones para diferenciar la seudoestenosis de la estenosis verdadera.[7] Como alternativa, la presencia del aumento del flujo, como en la insuficiencia aórtica, aumenta el gradiente de presión aórtico y la velocidad máxima. Se puede utilizar un índice de velocidad adimensional (IVA), que se calcula de la siguiente forma:

$$IVA = \frac{IVT_{TSVI}}{IVT_{VA}}$$

En esta ecuación, la integral de velocidad-tiempo *(IVT)* del TSVI y de la VA es la suma de las velocidades, usando la misma técnica Doppler que en la ecuación de continuidad. El aumento del flujo que se ve en la insuficiencia aórtica afecta tanto al TSVI como a la VA proporcionalmente, por lo tanto, el IVA se mantiene constante a pesar de que aumente el flujo. Un IVA menor de 0,25 indica una estenosis aórtica grave. Este cálculo también es muy útil cuando se valoran las válvulas protésicas y el desequilibrio entre paciente y prótesis.

Asumiendo que el gasto cardíaco sea normal, la estenosis aórtica grave se presenta habitualmente cuando los gradientes medios sean mayores de 40 mmHg. En la ecocardiografía, este momento corresponde habitualmente al de una velocidad transaórtica máxima que es mayor de 4-4,5 m/s.[8] La estenosis aórtica se considera grave cuando se alcanzan esas cifras o cuando el área valvular calculada es menor de 1 cm.[2] Las definiciones de estenosis aórtica leve, moderada o grave se resumen en la tabla 45-1.

En ocasiones, las mediciones tanto no invasivas como invasivas proporcionan resultados diferentes respecto a la gravedad. Además de la fidelidad de las técnicas de medición, el fenómeno de recuperación de la presión puede explicar parte de esas diferencias. En la zona distal a la estenosis puede recuperarse parte de la energía cinética del flujo sanguíneo en forma de presión, un fenómeno que es más evidente cuando la aorta ascendente es pequeña. En esos casos, la velocidad ecocardiográfica puede ser mayor y el área valvular puede parecer más pequeña que la determinada por el cateterismo cardíaco. Garcia et al.[9-11] proponen que la utilización de su ecuación, que tiene en cuenta la pérdida de energía a través de una VA estenótica y también puede indexarse con referencia al área corporal, resolvería la discrepancia que se ve a menudo entre el AVA calculada a partir de los gradientes transvalvulares mediante Doppler frente a la medida durante el cateterismo. Este cálculo, que ellos denominan *coeficiente de pérdida de energía* (ELCo), utiliza el AVA calculada mediante Doppler y parece correlacionarse bien con el área efectiva del orificio medida con el catéter (EOA_{cath}), en especial cuando este valor es significativamente diferente del área efectiva del orificio medida mediante Doppler (EOA_{Dop}), si bien esta es secundaria al fenómeno de recuperación de la presión. En teoría, este proceder es útil cuando las mediciones no invasivas e invasivas son discrepantes y cuando la aorta ascendente es especialmente pequeña (diámetro < 3 cm). No obstante, la ecuación no se ha aplicado en la clínica en estudios de gran tamaño para demostrar que se obtiene un resultado significativamente mejor. Además, puede decirse que cuando se aplican las normas actuales y los síntomas alertan de la necesidad de intervención, la diferencia entre esos cálculos es meramente académica. Se necesitan más estudios dirigidos por resultados antes de que se apliquen estos cálculos en masa, pero el concepto es importante para entender las diferencias en los cálculos del AVA.[9-11]

TABLA 45-1 Mediciones de la gravedad de la estenosis aórtica

GRAVEDAD DE LA ESTENOSIS AÓRTICA	LEVE	MODERADA	GRAVE	MUY GRAVE
Velocidad del chorro Doppler (m/s)	<3	3-4	>4	>5
Gradiente medio (mmHg)	<25	25-40	>40	>60
Área de la válvula aórtica (cm^2)	>1,5	1-1,5	<1	<0,6

En conjunto, los gradientes de presión y las áreas valvulares evaluadas mediante la ecocardiografía y el cateterismo cardíaco se correlacionan muy bien entre sí, de manera que, en la mayoría de los casos, solo se necesita la ecocardiografía para definir la gravedad de la estenosis aórtica. Por lo tanto, y salvo cuando la evaluación no invasiva sea dudosa, el cateterismo cardíaco se usará solo para identificar la enfermedad arterial coronaria antes de la cirugía de la VA.

Momento de la intervención quirúrgica

PACIENTES SINTOMÁTICOS

El momento de la intervención quirúrgica en la estenosis aórtica grave es claro si se estudia su evolución natural. El pronóstico cambia bruscamente cuando aparecen los síntomas de insuficiencia cardíaca (IC), angina o síncope: la supervivencia a 2 años de los pacientes que solicitan atención médica con IC se acerca al 50% sin la corrección quirúrgica,[12] pero no hay estudios clínicos aleatorizados en los que se comparen los resultados con el tratamiento médico frente a la corrección quirúrgica en pacientes sintomáticos, pero los datos observacionales demuestran sistemáticamente que la sustitución valvular aórtica (SuVA) se asocia a una mejoría sustancial de la supervivencia global y de la sintomatología.[13-16] Por lo tanto, se recomienda en todos los casos que los pacientes sintomáticos con estenosis aórtica grave se sometan a la corrección quirúrgica.

El resultado y el riesgo de la cirugía están relacionados, en parte, con la función del ventrículo izquierdo (VI).[17] Una poscarga excesiva, también llamada *desequilibrio de la poscarga,* parece ser la causa principal de la disfunción en muchos de esos pacientes y se corrige después de la sustitución valvular.[18] En los casos de reducción muy importante de la función del VI es posible que no se llegue a la resolución completa de los síntomas y de la disfunción del VI,[19] a pesar de lo cual el riesgo quirúrgico de la SuVA es aceptable y la situación mejora en la mayoría de los casos.[20-24] En un estudio, la presencia de enfermedad arterial coronaria se asoció al aumento de la tasa de mortalidad después de la cirugía en pacientes con un descenso grave de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI).[25] En otro estudio reciente de menor tamaño, con 86 pacientes, se demostró que los factores predictivos del resultado incluyeron no solo la presencia de disfunción del VI, sino también su gravedad. Los casos con una FEVI menor del 40% evolucionaron peor. También se demostró que la presencia de restricción del llenado y de una presión sistólica en la arteria pulmonar (AP) de 45 mmHg o mayor fueron indicadores de mal pronóstico.[26] Por lo tanto, antes de la cirugía es necesario prestar atención al grado de disfunción del VI y a sus efectos secundarios, como la hipertensión pulmonar (HP).

ESTENOSIS AÓRTICA CON GRADIENTE BAJO

Los pacientes con estenosis aórtica grave (EAG < 1 cm^2) acuden con gradientes de presión transvalvular bajos (gradiente medio < 30 a 40 mmHg) en caso de disfunción grave del VI.[27] Esta discrepancia tiene lugar en presencia de un flujo transvalvular bajo y puede verse en pacientes con disfunción contráctil primaria o poscarga excesiva, o diversas combinaciones de ambos. En los casos de estenosis realmente grave, la infusión de dobutamina en dosis bajas produce en general el aumento del flujo y también del gradiente de presión transvalvular con pocos o ningún cambio en el área valvular. Por el contrario, la seudoestenosis puede estar relacionada con el descenso de la fuerza de apertura de la válvula, causado por el debilitamiento del ventrículo. En esta situación, la infusión de dobutamina aumenta la apertura de la válvula, el flujo transvalvular aumenta con variaciones pequeñas o nulas de los gradientes de presión y también aumenta el área valvular efectiva calculada. La infusión de dobutamina también proporciona información importante sobre la reserva contráctil del VI. Los pacientes

que carecen de *reserva contráctil,* definidos como la imposibilidad de aumentar el volumen sistólico en un 20% o más durante la infusión de dobutamina, tienen un pronóstico malo con independencia de que reciban tratamiento médico o quirúrgico.[28,29] No obstante, los datos más recientes publicados hacen pensar que, aunque la tasa de mortalidad quirúrgica es mayor en esos pacientes que en los que tienen una función normal del VI, los remitidos para SuVA tuvieron resultados mejores que los que recibieron tratamiento médico. Este comportamiento implica que la cirugía no debe ser necesariamente retrasada en los pacientes con estenosis aórtica con flujo bajo y gradiente bajo y ausencia de reserva contráctil demostrada mediante la eco con dobutamina.[30-32] Con independencia de todo lo dicho, se debe aconsejar a cada paciente sobre la relación riesgo/beneficio de la cirugía y las decisiones se tomarán caso por caso.

PACIENTES ANCIANOS

La estenosis aórtica calcificada es la lesión valvular más frecuente en los ancianos, pero las indicaciones de la cirugía son las mismas que en pacientes más jóvenes. Aunque la edad avanzada es un factor determinante del resultado, no impide la cirugía porque se obtiene un buen resultado en la mayoría de los ancianos. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo extenso de 1.100 pacientes de 80 años o mayores sometidos a una SuVA, las tasas de mortalidad cardíacas y por todas las causas a 30 días fueron del 4 y el 6,6%, respectivamente.[33] En conjunto, la función y la calidad de vida mejoraron en los ancianos en un grado parecido al de los controles de edad comparable.[34-39]

Los ancianos pueden solicitar atención médica con características anatómicas que pueden necesitar otras valoraciones quirúrgicas,[34,40] por ejemplo, las mujeres pueden tener un tracto de salida más estrecho y un anillo aórtico también más pequeño, que puede requerir dilatación para permitir el asentamiento de una prótesis mayor y, en ocasiones, un injerto compuesto. Además, no es poco frecuente encontrar una calcificación importante, que puede requerir un desbridamiento extenso. También hay que tener en cuenta las enfermedades asociadas y los deseos y esperanzas del paciente.

PACIENTES ASINTOMÁTICOS

La SuVA en pacientes asintomáticos con estenosis grave sigue siendo motivo de controversia. En las directrices del American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) de 2006 se incluye una recomendación de clase I para la SuVA en pacientes asintomáticos con EAG, si tienen disfunción sistólica del VI o si se realiza una esternotomía por otra indicación, como un injerto de derivación arterial coronaria (IDAC). La SuVA tiene una recomendación de clase IIb en los pacientes con estenosis aórtica asintomática grave si la respuesta al ejercicio es anómala, existe una probabilidad alta de progresión rápida o la respuesta al ejercicio es muy grave (definida como un AVA $< 0,6$ cm^2, un gradiente medio [GM] > 60 mmHg y una velocidad de presión [VP] > 5 m/s), siempre que la tasa de mortalidad quirúrgica esperada sea del 1% o menor.[41] Las evidencias indican que puede usarse la prueba de esfuerzo con ejercicio como método de estratificación del riesgo en pacientes con EAG pero una sintomatología clara,[42,43] si bien esta prueba no debe realizarse cuando los síntomas son atribuibles a la estenosis aórtica aunque puede plantearse con una estrecha supervisión médica y poner de manifiesto los síntomas y la intolerancia inducidos por el ejercicio. La presencia de hipotensión inducida por el ejercicio comporta un mal pronóstico. En un estudio, 66 pacientes asintomáticos con EAG, pero sin enfermedad arterial coronaria en la angiografía, fueron seguidos durante una media de 15 meses: cuatro fallecieron por muerte súbita, y todos ellos tuvieron una prueba de esfuerzo anómala.[44,45] Asimismo, el aumento de la velocidad de progresión se ha relacionado con los resultados adversos, en especial en los casos en los que las velocidades Doppler aumentaron más de 0,3 m/s o el área valvular disminuyó más de 0,1 cm^2 por año.[46] En consecuencia, está justificada la monitorización periódica de los pacientes asintomáticos con estenosis grave.

Desde que se difundieron esas directrices en 2006 se han publicado datos nuevos que apoyan la cirugía en los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica muy grave.[47-49] La relación riesgo/beneficio favorable de la SuVA en esta población se debe tanto al aumento del riesgo de muerte y de episodios adversos que se presentan en pacientes que reciben tratamiento conservador como a las mejores tasas de mortalidad perioperatorias de la SuVA aislada. En un estudio se demostró que la tasa de mortalidad a 30 días en el postoperatorio fue del 0%, excepto por un caso de muerte intrahospitalaria como consecuencia de una perforación esofágica (0,5%).[50] No obstante, además del riesgo de la cirugía se deben sopesar los riesgos acompañantes de la prótesis a largo plazo. La implantación de una prótesis se asocia a una tasa anual de complicaciones significativa, lo que debe tenerse en cuenta y valorarse caso a caso.[51] Por lo tanto, el mejor abordaje consiste en utilizar los síntomas como la guía principal de derivación del paciente a cirugía. En el caso de un paciente asintomático con características de riesgo alto, para que el médico valore la derivación del paciente para cirugía se debe cumplir, como mínimo, que el centro refiera resultados quirúrgicos excelentes y que el paciente esté dispuesto a cumplir con las precauciones propias de las válvulas protésicas.[52,53]



Cuadro 45-1 Recomendaciones de la sustitución valvular aórtica en pacientes con estenosis aórtica

Indicaciones

Pacientes con estenosis aórtica y síntomas graves (angina, síncope o insuficiencia cardíaca)

Pacientes con estenosis aórtica moderada o grave que se han sometido a un injerto de derivación arterial coronaria o cirugía de la válvula aórtica u otras válvulas cardíacas

Indicaciones posibles

Pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave y al menos uno de los siguientes*:

- Fracción de eyección $< 50\%$
- Inestabilidad hemodinámica durante el ejercicio (p. ej., hipotensión)
- Arritmia ventricular
- Probabilidad alta de progresión
- Estenosis muy grave (AVA $< 0,6$ cm^2, GM > 60 mmHg, VP > 5 m/s) cuando la tasa de mortalidad operatoria es $< 1\%$

*La sustitución valvular aórtica no está indicada para prevenir la muerte súbita en pacientes asintomáticos que no presenten ninguno de los signos mencionados.
AVA, área de la válvula aórtica; *GM,* gradiente transvalvular medio; *PV,* presión velocidad.
Modificado de Carabello BA. Clinical practice: aortic stenosis. *N Engl J Med* 2002; 346:677-682.

Abordaje general

IMPORTANCIA DE LA INTERVENCIÓN PERCUTÁNEA

La intervención percutánea de la estenosis aórtica se comenta en el capítulo 47, en el que se comentarán varias técnicas. No obstante, los lectores deben entender cómo modifica la implantación transcatéter de la válvula aórtica (ITVA) a la población de pacientes que se pueden considerar aptos para la intervención.

La corrección quirúrgica debe realizarse en todos los pacientes con EAG sintomática (cuadro 45-1). La SuVA se ha asociado a la mejoría importante de la morbilidad y la mortalidad en muchos subgrupos de síntomas. En general, los pacientes con estenosis aórtica solo moderada y síntomas leves no necesitan intervención quirúrgica y deben buscarse otras causas de los síntomas. Con respecto a los pacientes asintomáticos con EAG, los pacientes se seleccionarán en función de su prueba de esfuerzo con ejercicio si es posible, y también de la progresión rápida de su enfermedad. Si se dan cualquiera de esos factores o si el paciente tiene estenosis aórtica muy grave en un centro con resultados quirúrgicos muy buenos en este procedimiento, se debe valorar la derivación temprana para cirugía. Si la derivación a cirugía no es la mejor opción, estos pacientes de riesgo alto deben vigilarse estrechamente para detectar la progresión de la enfermedad. En la figura 45-1 se incluye el algoritmo del abordaje que incorpora esas recomendaciones.[27,41]

Estenosis mitral

Evaluación de la gravedad

La ecocardiografía es el método preferido para evaluar la presencia y la gravedad de la estenosis mitral.[54] El abovedamiento clásico de la valva anterior se identifica con facilidad en las imágenes bidimensionales (2D), al igual que otras características morfológicas importantes en la

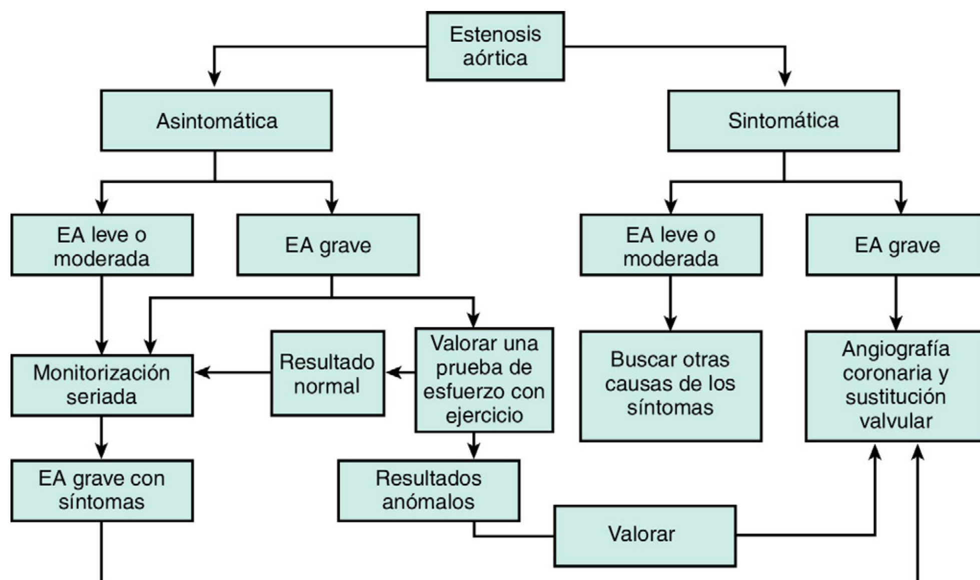


FIGURA 45-1 Algoritmo para determinar el momento de la cirugía en pacientes con estenosis aórtica *(EA).*

evaluación de la estenosis mitral. Para medir los gradientes de presión transmitral se usan técnicas Doppler, con la ecuación de Bernoulli modificada, y también se calcula el área de la válvula mitral (AVM), con el método de presión diastólica en la mitad del tiempo o la ecuación de continuidad. Esas mediciones se correlacionan bien con las áreas valvulares obtenidas en el cateterismo cardíaco.[55] El método de presión en la mitad del tiempo no debe usarse cuando la insuficiencia aórtica es significativa o inmediatamente después de la valvulotomía mitral, ya que las anomalías de la distensibilidad auricular o ventricular pueden afectar al cálculo del AVM.[56] El método del área de la isovelocidad proximal (PISA) es otra técnica usada para calcular el AVM y la planimetría directa[57] es una buena opción, siempre que la adquisición de imágenes sea adecuada y la medición se obtenga en las puntas de las valvas. Una medición más cercana al anillo proporciona un aumento falso del área valvular. Recientemente, el PISA ha comenzado a perder popularidad debido a la dificultad que plantea su reproducibilidad homogénea, aunque este problema es mayor en lesiones regurgitantes.[58] Es importante saber que deben determinarse las presiones en la AP para facilitar la evaluación hemodinámica.

La evaluación morfológica del aparato mitral proporciona una información importante que ayuda a orientar el tipo de intervención mecánica (es decir, la valvuloplastia mitral percutánea con balón, la comisurotomía quirúrgica o la sustitución valvular). La ecocardiografía permite evaluar la movilidad de la valva y el grosor, la calcificación y el engrosamiento subvalvular. La valvuloplastia mitral percutánea con balón (VMPB) tiene éxito en general cuando las valvas son relativamente móviles, no hay calcificación y la afectación subvalvular es pequeña, y proporciona un abordaje no quirúrgico seguro y eficaz.[59] El sistema de puntuación ecocardiográfica que describieron Wilkins et al.[60] combina esos factores en un abordaje útil que predice el éxito del procedimiento (cuadro 45-2). El grado de calcificación de la comisura también se ha usado para identificar a los candidatos más idóneos para la VMPB.[61,62] Unas puntuaciones más altas indican una enfermedad más grave y predicen una probabilidad menor de éxito de la VMPB. Se ha descrito un sistema de puntuación parecido para predecir la probabilidad de insuficiencia mitral (IMi) grave después del procedimiento.[63] Cuando los pacientes tienen anomalías mitrales significativas (puntuación > 10), la sensibilidad y especificidad de la predicción de la IMi grave son del 82 y el 91%, respectivamente. Por último, las puntuaciones morfológicas más altas en la ecocardiografía se han relacionado con costes más altos del paciente ingresado.[64]

Procede obtener mediciones hemodinámicas durante el cateterismo cardíaco cuando los datos no invasivos son ambiguos o no concuerdan con los resultados clínicos. Los gradientes de presión transmitrales también pueden medirse y el AVM se calcula aplicando la fórmula hidráulica de Gorlin.[65] Las presiones y resistencias pulmonares se obtienen sistemáticamente para evaluar el efecto hemodinámico de la estenosis en la circulación pulmonar. Cuando se usan la oclusión con balón de la AP o la presión de enclavamiento como valoraciones indirectas de la presión en la aurícula izquierda se puede sobreestimar el gradiente de presión transmitral a pesar de que se ajuste en función del retraso de la fase. Por tanto, la punción transeptal es más adecuada para determinar el gradiente de presión, en especial si se duda de la exactitud de la presión de enclavamiento.[66] La ventriculografía izquierda se utiliza para evaluar la presencia de una IM significativa y se obtiene una angiografía coronaria si se contempla la posibilidad de una intervención.

Para clasificar la gravedad de estenosis mitral se utilizan los valores en reposo del AVM y el GM de presión (tabla 45-2). No obstante, no es infrecuente que los síntomas no guarden proporción con la gravedad de la estenosis en la situación basal o en reposo. Estas mediciones también pueden reflejar la estenosis mitral grave en un paciente que no tiene

Cuadro 45-2 Clasificación ecocardiográfica de la anatomía de la válvula mitral

Movilidad de la valva
1. Válvula muy móvil con restricción confinada a las puntas de las valvas
2. Porción media y base de las valvas con reducción de la movilidad
3. Valvas de la válvula que se mueven hacia delante en diástole, principalmente en la base
4. Movimiento anterógrado mínimo o ausente de las valvas en diástole

Engrosamiento de la válvula
1. Valvas casi normales (4 a 5 mm)
2. Engrosamiento de la zona media de las valvas, engrosamiento importante de los bordes
3. Engrosamiento que se extiende a través de todas las valvas (5 a 8 mm)
4. Engrosamiento intenso de todo el tejido de la valva (> 8 a 10 mm)

Engrosamiento subvalvular
1. Engrosamiento mínimo de las estructuras de las cuerdas, inmediatamente debajo de la válvula
2. Engrosamiento de las cuerdas que se extiende hasta un tercio de longitud de las cuerdas
3. Engrosamiento que se extiende hasta el tercio distal de las cuerdas
4. Engrosamiento extenso y acortamiento de todas las cuerdas, que se extiende hasta el músculo papilar

Calcificación valvular
1. Una zona aislada de aumento del brillo en la eco
2. Áreas dispersas de brillo confinadas a los bordes de la valva
3. Brillo que se extiende hacia la porción media de las valvas
4. Brillo extenso a través de la mayor parte del tejido de la valva

Tomado de Vahanian A, Palacios IF. Percutaneous approaches to valvular disease. *Circulation* 2004;109:1572-1579.

TABLA 45-2 Grados de gravedad de la estenosis mitral

GRAVEDAD	AVM (cm^2)	GRADIENTE (mmHg)	PAP	SÍNTOMAS	SIGNOS EN EL ECG	TRATAMIENTO
Leve	>1,8	2-4	Normal	Habitualmente ausente	S_2 a S > 120 ms; P_2 normal	Profilaxis de EI
Moderada	1,2-1,6	4-9	Normal	Clase I a II	S_2 a SA 100-120 ms; P_2 normal	Profilaxis de EI; diuréticos
Moderada o grave	1-1,2	10-15	HTN pulmonar leve	Clase II a III	S_2 a SA 80-100 ms; aumento de P_2	Profilaxis de EI; VMB si procede, o cirugía
Grave	<1	>15	HTN pulmonar leve o grave	Clase II a IV	S_2 a SA < 80 ms; aumento de P_2; Stx de ascenso del VD si falla el corazón derecho	Profilaxis de EI; VMB o cirugía

AVM, área de la válvula mitral; *ECG*, electrocardiograma; *EI*, endocarditis infecciosa; HTN, hipertensión; *PAP*, presión en arteria pulmonar; *SA*, chasquido de apertura; *Stx*, síntomas; *VD*, ventrículo derecho; *VMB*, valvuloplastia mitral con balón.
Modificado de Carabello BA. Modern management of mitral stenosis. *Circulation* 2005;112:432-437.

síntomas. En estos casos, la evaluación hemodinámica con ejercicio o dobutamina obtenida durante el cateterismo o junto a la ecocardiografía ayuda a aclarar la carga fisiológica de la estenosis mitral.[43,67] El razonamiento que subyace en esta gravedad «enmascarada» es múltiple: el llenado diastólico depende en gran parte de la frecuencia cardíaca, y cuando la estenosis es moderada en reposo el gradiente puede ser más importante durante la taquicardia que se produce al aumentar la frecuencia cardíaca. Además, en algunos pacientes la distensibilidad auriculoventricular está disminuida, un factor que también puede contribuir. Si se observa un aumento significativo del GM de presión transmitral (> 5 mmHg) o de la presión de enclavamiento en el capilar pulmonar (> 25 mmHg) o en caso de que se produzca una HP (presión sistólica > 60 mmHg) se valorará una intervención percutánea si la morfología valvular es la adecuada.[68] Por lo tanto, la evaluación de la gravedad con el ejercicio puede resolver las discrepancias clínicas en cuanto a la gravedad y facilita la planificación de una intervención mecánica.[43]

Abordaje general

VALVULOPLASTIA MITRAL PERCUTÁNEA CON BALÓN

Los detalles de la valvuloplastia de la estenosis mitral se comentan en el capítulo 46, a continuación se describe el abordaje y las indicaciones.

La intervención percutánea mecánica no es un procedimiento a plantear en los pacientes asintomáticos, salvo que coexistan anomalías hemodinámicas con una estenosis al menos moderada (fig. 45-2).[69] En consecuencia, se valorará realizar una VMPB si existe HP en reposo (> 50 mmHg) o si la prueba de esfuerzo con ejercicio demuestra intolerancia al mismo, HP inducida (> 60 mmHg) o presión de enclavamiento alta en AP (> 25 mmHg), aunque no disponemos de datos positivos que apoyen este planteamiento.[41]

Los pacientes sintomáticos con estenosis mitral moderada o grave (AVM < 1,5 cm^2) son candidatos a la VMPB si la morfología valvular es favorable y se excluyen la IM significativa y la presencia de trombos en la aurícula izquierda (figs. 45-3 y 45-4).[70] Si se observa una estenosis mitral hemodinámicamente leve en reposo en presencia de síntomas, se utiliza la prueba de esfuerzo con ejercicio para evaluar la hemodinámica negativa durante el mismo. Si hay HP o presión de enclavamiento alta en AP se debe pensar en otros problemas, como la disfunción del VI. La VMPB se plantea cuando el gradiente transmitral aumenta significativamente, pero se recomienda derivar al paciente para una cirugía de la válvula mitral (VM) si los síntomas son muy intensos (clase III o IV de la New York Heart Association [NYHA]) y las condiciones no son favorables para la intervención percutánea. En este grupo se incluyen los casos de IM significativa (3 a 4+) o con válvulas muy calcificadas, que predicen resultados adversos tanto durante el procedimiento como en la evolución posterior.

Si hay trombos en la aurícula izquierda o en la orejuela auricular izquierda, pero el resto de condiciones favorecen la VMPB, se propone esperar durante un tiempo con anticoagulación para facilitar posteriormente la realización de este procedimiento.[71] La intervención percutánea puede ser viable después de varios meses de anticoagulación, siempre que se confirme la resolución u organización de los trombos en la ecocardiografía.

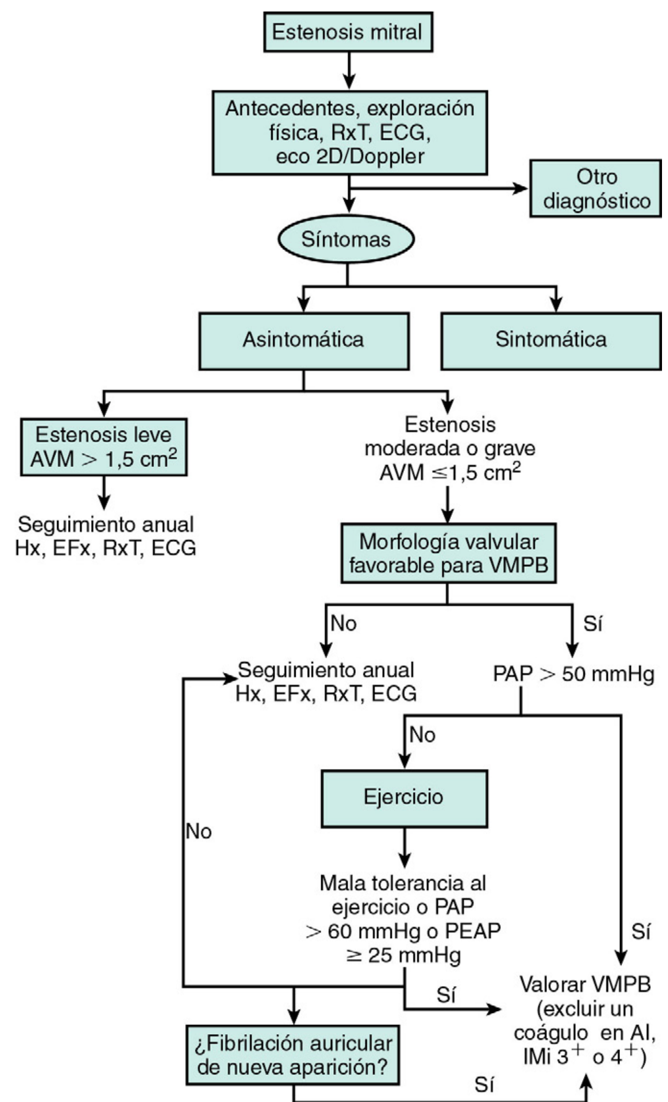


FIGURA 45-2 Estrategia para el tratamiento de pacientes asintomáticos con estenosis mitral. *AI*, aurícula izquierda; *AVM*, área de la válvula mitral; *ECG*, electrocardiograma; *EFx*, exploración física; *Hx*, anamnesis; *IMi*, insuficiencia mitral; *PAP*, presión en arteria pulmonar; *PEAP*, presión de enclavamiento en la arteria pulmonar; *RxT*, radiografía de tórax; *VMPB*, valvuloplastia mitral percutánea con balón; *2D*, bidimensional. *(Modificado de ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease].* J Am Coll Cardiol *2008;52: e1-e142.)*

Los procedimientos quirúrgicos para la estenosis mitral se utilizan cuando la VMPB no es favorable o no está disponible. Habitualmente se utilizan el reemplazo de la VM o la comisurotomía abierta (tabla 45-3). En los pacientes con riesgo quirúrgico alto se valora la VMPB aunque no sean candidatos óptimos para el procedimiento percutáneo.[72] La estenosis recurrente puede tratarse con VMPB o con reemplazo de la VM,[73,74] pero se valorarán los riesgos de ambas técnicas en función de las enfermedades asociadas y de la morfología valvular.

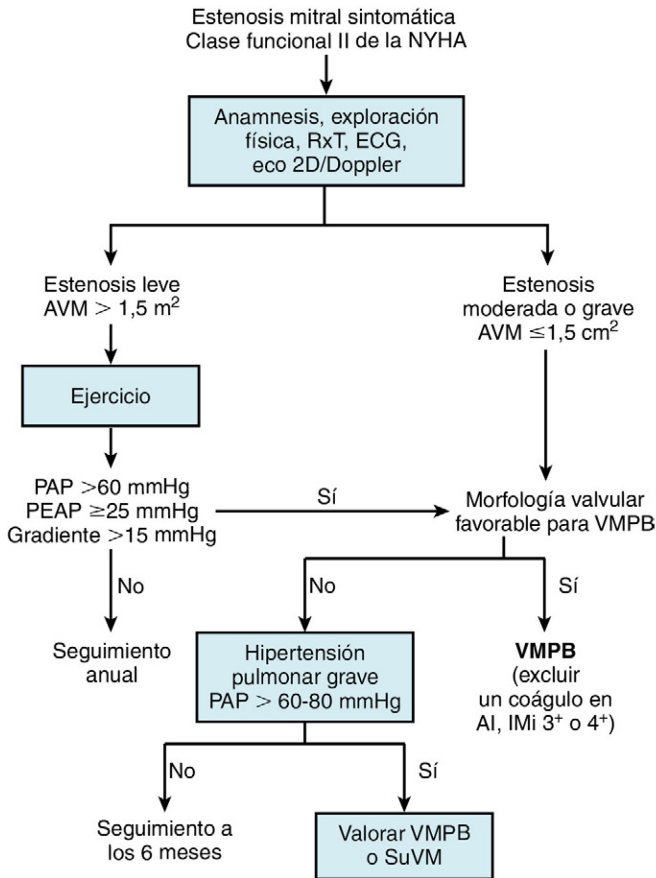


FIGURA 45-3 Estrategia para el tratamiento de pacientes con estenosis mitral y síntomas leves. *AI,* aurícula izquierda; *AVM,* área de la válvula mitral; *ECG,* electrocardiograma; *IMi,* insuficiencia mitral; *NYHA,* New York Heart Association; *PAP,* presión en arteria pulmonar; *PEAP,* presión de enclavamiento en la arteria pulmonar; *RxT,* radiografía de tórax; *SuVM,* sustitución valvular mitral; *VMPB,* valvuloplastia mitral percutánea con balón; *2D,* bidimensional. *(Modificado de ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease].* J Am Coll Cardiol *2008;52:e1-e142.)*

Insuficiencia aórtica

Evaluación de la gravedad

La gravedad de la insuficiencia aórtica se puede evaluar mediante ecocardiografía Doppler. Las imágenes de Doppler con flujo en color y espectral aportan los datos necesarios para determinar la gravedad de la insuficiencia. Habitualmente se aplica un abordaje integrador que utiliza toda la información procedente del estudio ecocardiográfico, hasta llegar a una evaluación coherente. Hablamos de una evaluación 2D del tamaño y función de la VA, la aorta y la cámara VI.

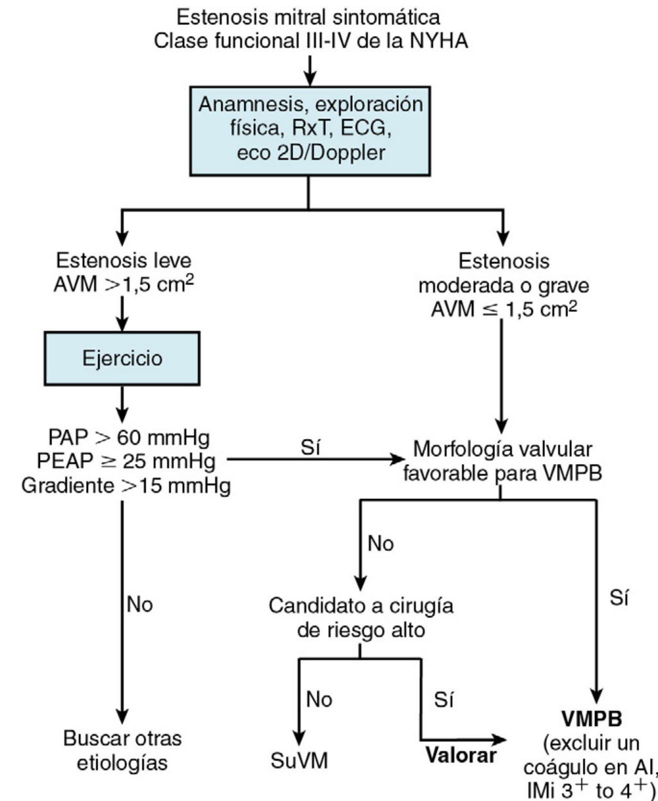


FIGURA 45-4 Estrategia para el tratamiento de pacientes con estenosis mitral y síntomas moderados o graves. *AI,* aurícula izquierda; *AVM,* área de la válvula mitral; *IMi,* insuficiencia mitral; *NYHA,* New York Heart Association; *PAP,* presión en la arteria pulmonar; *PEAP,* presión de enclavamiento en la arteria pulmonar; *RxT,* radiografía de tórax; *SuVM,* sustitución válvular mitral; *VMPB,* valvuloplastia mitral percutánea con balón. *(Modificado de ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease].* J Am Coll Cardiol *2008;52:e1-e142.)*

TABLA 45-3 Tratamiento mecánico de la estenosis mitral

PROCEDIMIENTO	INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Valvuloplastia con balón	Stx; AVM < 1,5 cm^2 con buena puntuación valvular	AVM > 1,5 cm^2	Percutánea	Menor aplicabilidad si morfología valvular mala
	HTN pulmonar, AVM < 1,5 cm^2 con buena puntuación valvular	Trombo en AI, IMi más que moderada		
	Stx o HTN pulmonar + cirugía de riesgo alto y cualquier puntuación valvular			
Comisurotomía abierta	Stx, AVM < 1,5 cm^2; HTN pulmonar con AVM < 1,5 cm^2	AVM > 1,5 cm^2	Evita la válvula protésica	Riesgos de cirugía y aplicabilidad limitada
Reparación de la válvula mitral	Stx, AVM < 1,5 cm^2 o HTN pulmonar con AVM < 1,5 cm^2	AVM > 1,5 cm^2	Aplicable cuando fracasan la VMB y la comisurotomía abierta	Todos los riesgos de la cirugía y de una prótesis

AI, aurícula izquierda; *AVM,* área de la válvula mitral; *HTN,* hipertensión; *IMi,* insuficiencia mitral; *Stx,* síntomas; *VMB,* valvuloplastia mitral con balón.
Modificado de Carabello BA. Modern management of mitral stenosis. *Circulation* 2005;112:432-437.

TABLA 45-4 Clasificación ecocardiográfica de la insuficiencia aórtica

PARÁMETRO	LEVE	LEVE O MODERADA	MODERADA	GRAVE
Signos específicos de gravedad de la IA	Anchura del chorro central < 25% del TSVI Vena contracta < 0,3 cm* Sin inversión del flujo diastólico o precoz breve en aorta descendente		Signos de IA mayor que leve, pero no cumple los criterios de IA grave	Anchura del chorro central ≥ 65% del TSVI Vena contracta > 0,6 cm*
Signos de apoyo	Tiempo hasta la mitad de la presión > 500 ms Tamaño normal del VI†		Valores intermedios	Tiempo hasta la mitad de la presión < 200 ms Inversión del flujo aórtico holodiastólico en la aorta descendente Aumento de tamaño del VI moderado o mayor‡
Parámetros cuantitativos§				
VolR (ml/latido)¶	<30	30-44	45-59	≥60
FR (%)	<30	30-39	40-49	≥50
ARE (cm^2)¶	<0,1	0,1-0,19	0,2-0,29	≥0,3

Hay que ser cauto al interpretar volúmenes no normalizados de forma aislada.
*En el límite de Nyquist de 50-60 cm/s.
†Tamaño del VI aplicado solo a lesiones crónicas; mediciones bidimensionales normales: eje menor del VI < 2,8 cm/m^2.
‡En ausencia de otras causas de dilatación del VI.
§Los parámetros cuantitativos ayudan a clasificar el grupo de insuficiencia moderada en intervalos de leve a moderada y de moderada a grave, como se muestra.
¶Tenga en cuenta el tamaño corporal.
ARE, área regurgitante efectiva; *FR,* fracción regurgitante; *IA,* insuficiencia aórtica; *TSVI,* tracto de salida del ventrículo izquierdo; *VI,* ventrículo izquierdo; *VolR,* volumen regurgitante.
Tomado de Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:777-802.

La imagen con flujo en color del chorro regurgitante aporta pistas importantes sobre la gravedad. La longitud del chorro en color en el VI durante la diástole es una medición limitada de la gravedad cuando se utiliza sola y su anchura y área en los planos paraesternales son indicadores más fiables de la intensidad de la regurgitación. Además, el tamaño de la vena contracta es una medición útil cuando es mayor de 6 mm.[75] La vena contracta es la porción de flujo central más estrecha de cualquier chorro de flujo en color. En esencia, se trata de la medición del chorro más pequeño obtenida a la altura de la VA en caso de insuficiencia aórtica. Cuanto mayor sea la anchura o el área de estas mediciones, mayor será la gravedad de la insuficiencia. Los signos que apoyan la insuficiencia aórtica grave comprenden una semivida corta de la presión en la señal aórtica regurgitante, inversión del flujo holodiastólico en la aorta torácica descendente y un aumento de tamaño del VI al menos moderado.[76] Se han publicado los parámetros diagnósticos de la insuficiencia aórtica grave en la ecocardiografía (tabla 45-4).

Las mediciones que acabamos de comentar permiten evaluar cualitativa o semicuantitativamente la gravedad de la situación. Se pueden aplicar los métodos de convergencia del flujo o del área de la isovelocidad proximal, pero la experiencia con el segundo de ellos es considerablemente menor en la insuficiencia aórtica en comparación con su uso en la IM[77] y, como hemos comentado anteriormente en este capítulo, este método también parece estar perdiendo popularidad[58] a pesar de que permite calcular el tamaño del orificio insuficiente y evaluar los volúmenes y la intensidad de la regurgitación. Se puede obtener una evaluación volumétrica parecida[78] si se compara el volumen sistólico aórtico (es decir, la integral de tiempo-velocidad en el TSVI) con el de otra válvula no afectada, habitualmente la mitral o la pulmonar.

Otra opción para el estudio de imagen es la resonancia magnética (RM) cardíaca, que ofrece como ventajas las evaluaciones muy precisas de los volúmenes, la masa y la FEVI y, en consecuencia, una evaluación excelente del volumen y flujo regurgitantes, y, además, permite obtener imágenes de la aorta y la raíz aórtica. Los inconvenientes son los típicos de cualquier RM: no puede hacerse en presencia de un desfibrilador automático implantable o un marcapasos, la duración del estudio, la claustrofobia que puede provocar al paciente y la escasa disponibilidad de equipos o experiencia en los centros.

La evaluación hemodinámica obtenida durante el cateterismo cardíaco se utiliza cuando las técnicas no invasivas no aportan resultados fiables.[65] La gravedad se evalúa cualitativamente a través de la persistencia de la opacificación del VI durante la diástole y comparando el resultado con la opacificación de la aorta (tabla 45-5). La ventriculografía izquierda cuantitativa puede usarse para calcular los volúmenes regurgitantes y la fracción regurgitante, y el volumen sistólico total se puede obtener mediante la valoración minuciosa de los volúmenes telediastólico y telesistólico en la angiografía. Cuando se resta el volumen sistólico anterógrado, obtenido mediante termodilución o calculando el gasto cardíaco con la fórmula de Fick, del volumen sistólico total se obtiene el volumen regurgitante. Si se vuelve a dividir por el volumen sistólico total se obtiene la fracción regurgitante. Si es mayor del 50%, la insuficiencia aórtica se considera grave. Para evaluar el estado de las arterias coronarias en los pacientes de riesgo se obtiene una angiografía coronaria antes de la intervención quirúrgica.

TABLA 45-5 Clasificación cualitativa de la insuficiencia aórtica en función del cateterismo cardíaco

GRADO	DESCRIPCIÓN
1+	Opacificación débil e incompleta del VI que desaparece en sístole
2+	Opacificación débil e incompleta del VI que desaparece con cada sístole
3+	Opacificación progresiva, de manera que el VI iguala la densidad de la raíz aórtica
4+	Opacificación del VI en la primera o segunda diástole mayor que en la raíz aórtica

VI, ventrículo izquierdo.

Otras herramientas útiles para valorar la gravedad de la enfermedad son la prueba de esfuerzo con ejercicio y la ecocardiografía de esfuerzo, de gran valor en muchas situaciones. Como los síntomas son los que orientan a menudo la decisión de proceder con tratamientos invasivos, la prueba de esfuerzo con ejercicio puede demostrar una situación funcional mala e induce los síntomas en un paciente que se mantiene relativamente sedentario. Además, la evaluación con ejercicio proporciona un valor inicial contra el que comparar los estudios futuros y verificar si el paciente se mantiene estable. Con esta prueba también se descartan los grupos de pacientes de riesgo alto, como son los que tienen presiones altas de AP con el esfuerzo

(presión sistólica en AP > 60 mmHg), los que desarrollan disfunción del VI y aquellos en que la RM empeora con el esfuerzo. También es útil para aclarar el aumento de las presiones en AP o los grados más altos de insuficiencia durante el ejercicio en pacientes cuyos síntomas no guardan proporción con el grado de la enfermedad que se observa en reposo.[43,79]

Momento de la intervención quirúrgica

Igual que sucede con otras válvulas cardíacas, las recomendaciones se basan principalmente en datos observacionales obtenidos en poblaciones relativamente pequeñas, ya que no se han realizado estudios clínicos prospectivos y de potencia adecuada. A pesar de todo, disponemos de datos sólidos que apoyan la intervención quirúrgica en función de la presencia de una insuficiencia grave, de los síntomas y del tamaño y función del VI. La inmensa mayoría de los pacientes con insuficiencia aórtica se someterán a una sustitución valvular, si bien la experiencia con la reparación valvular es cada vez mayor en poblaciones de pacientes seleccionados.

PACIENTES SINTOMÁTICOS CON FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA NORMAL

El pronóstico de los pacientes con insuficiencia aórtica significativa guarda relación con la presencia de síntomas de IC. En un estudio de seguimiento de 246 pacientes con insuficiencia moderada o grave que recibieron tratamiento conservador, la tasa de mortalidad anual de los casos de clase III o IV de la NYHA ascendió hasta el 25%, mientras que en los de clase II fue del 6%.[80] La tasa de mortalidad cardiovascular disminuyó en los pacientes sometidos a cirugía. La presencia de síntomas significativos de IC o angina en otros estudios indica una tasa de mortalidad anual alta (> 10%) en los pacientes que reciben tratamiento conservador.[81,82]

La cirugía de la VA está indicada en pacientes con función normal del VI en presencia de síntomas de IC de clase III o IV de la NYHA,[83] pero cuando los síntomas son más leves no está tan claro si se deben al estado del corazón y está indicada la prueba de esfuerzo con ejercicio para obtener información.[84] No obstante, la presencia de síntomas incluso leves hará plantear la corrección quirúrgica cuando el aumento de tamaño del VI sea importante (> 75 mm en telediástole) o cuando FEVI esté en el límite (entre 50 y 55%).

Todo lo comentado hasta ahora se aplica principalmente a pacientes con insuficiencia aórtica crónica, ya que todos los casos con insuficiencia grave aguda solicitan atención médica con síntomas avanzados como edema de pulmón o shock cardiógeno, y a menudo tienen una función sistólica del VI normal y un tamaño también normal de esta cámara en caso de taquicardia. En estas situaciones, los mecanismos compensadores a menudo ya no son adecuados y se ven malos resultados si no se procede a una intervención quirúrgica con prontitud. Por lo tanto, prácticamente todos los pacientes con insuficiencia aórtica sintomática grave, tanto aguda como crónica, deben considerarse candidatos a la corrección quirúrgica.[85]

PACIENTES SINTOMÁTICOS CON DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA

La corrección quirúrgica de la insuficiencia aórtica sintomática grave mejora los síntomas con independencia del estado del VI. En un estudio de tamaño pequeño, los síntomas disminuyeron y la función del VI aumentó (FEVI media en el postoperatorio, 59%) en el postoperatorio en la mayoría de los pacientes sintomáticos con una FEVI media en el preoperatorio del 45%.[86] Asimismo, los pacientes sintomáticos con disfunción leve o moderada del VI también se beneficiaron de la cirugía correctora de la VA. Con anterioridad, ya se había demostrado que los pacientes con disfunción grave del VI o síntomas de clase IV tienen unas tasas de mortalidad mayores y menos posibilidades de recuperación funcional completa en el postoperatorio.[87] Estos pacientes presentan dificultades a la hora del tratamiento, ya que la disfunción ventricular puede ser irreversible. Aunque el riesgo perioperatorio es alto, la cirugía de la VA supone una alternativa mejor que el tratamiento médico solo. En un estudio de la Clínica Mayo de 450 pacientes sometidos a cirugía de la VA por insuficiencia aórtica crónica, aproximadamente el 10% tenía una FEVI menor del 35%. La tasa de mortalidad operatoria fue del 14%, pero la FEVI aumentó en un 4,9% después de la cirugía, y la supervivencia sin progresión a IC fue prolongada en la mayoría de los casos.[88] Más recientemente se han descrito los resultados de la SuVA obtenidos entre 1972 y 1999 en la Clínica Cleveland, en concreto en pacientes con disfunción grave del VI (FEVI < 30%). Como era de esperar, las tasas de mortalidad fueron mayores inicialmente en pacientes con disfunción del VI en comparación con los controles comparables, si bien la tasa de mortalidad hospitalaria en esos pacientes disminuyó desde el 50% inicial en 1975 al 0% después de 1985. Las curvas de supervivencia obtenidas en pacientes con disfunción del VI operados después de 1985 coinciden con las de los controles sin disfunción grave del VI.[89] Por tanto, aunque no se ha realizado un estudio controlado y aleatorizado, se puede recomendar que no se nieguen los posibles beneficios de la cirugía a estos pacientes.[90] Según datos recientes, la mejoría de los resultados quirúrgicos puede haber paliado el aumento del riesgo en esta población, aunque necesitamos más datos para demostrar esta afirmación. Antes de proceder a la corrección quirúrgica está justificado un período de tratamiento médico intensivo para aliviar los signos y síntomas de IC.

PACIENTES ASINTOMÁTICOS

Existe cierta controversia sobre la cirugía de la insuficiencia aórtica grave en pacientes asintomáticos, en especial cuando la función sistólica del VI es normal. El tamaño del VI en la ecocardiografía en telediástole y telesístole se ha utilizado como guía para recomendar la intervención quirúrgica. La dilatación grave del VI (dimensión telediastólica del VI > 75 mm) o la disfunción sistólica (dimensión telesistólica del VI > 55 mm) definen a los pacientes con un riesgo alto de presentar una incidencia mayor de resultados adversos sin la intervención.[91,92] A pesar de que no existen estudios a gran escala en los que se evalúe a los pacientes con insuficiencia aórtica grave asintomáticos, la sabiduría convencional indica que la FEVI y la dimensión telesistólica son factores predictivos importantes de la supervivencia y de la función del VI después de la corrección quirúrgica.[92] En consecuencia, una FEVI menor del 50% o un diámetro telesistólico mayor de 55 mm se pueden considerar indicaciones de la SuVA en un paciente asintomático, si bien los pacientes con dilatación moderada (dimensión telediastólica del VI > 70 a 75 mm) tienen resultados aceptables con el tratamiento conservador,[93] lo que indica que el tamaño telediastólico solo no es una indicación sólida de SuVA.

En los pacientes con insuficiencia aórtica grave que aún no cumplen los criterios de corrección quirúrgica y que se mantienen asintomáticos está justificada la monitorización seriada.[94] Los pacientes en los que disminuya la fracción de eyección representan un subgrupo de riesgo más alto, en los que es obligada la monitorización periódica.[95] Además, la disfunción sistólica se desarrolla en algunos pacientes sin síntomas premonitorios.[96] Por lo tanto, además del seguimiento seriado para evaluar los síntomas, los datos objetivos obtenidos en la ecocardiografía tienen un valor incalculable para identificar a los pacientes asintomáticos con disfunción del VI, en los que la intervención quirúrgica es adecuada.

Abordaje general

Se ha desarrollado un algoritmo sobre el mejor momento de la cirugía en la insuficiencia aórtica grave crónica (fig. 45-5).[91] En esencia, todos los pacientes con síntomas (clase funcional de la NYHA III o IV) o con disfunción del VI con independencia de los síntomas deben someterse a una cirugía correctora de la VA. La monitorización seriada no invasiva es obligatoria en los pacientes asintomáticos sin disfunción ventricular en reposo y en los que aún no son candidatos a la corrección.

Insuficiencia mitral

Evaluación de la gravedad

Se recomienda un abordaje integrador cuando se utiliza la ecocardiografía para evaluar la gravedad de la IMi.[76] La combinación de mediciones 2D, flujo en color y Doppler espectral, junto a los parámetros cuantitativos, facilita la identificación de la IMi grave de forma más precisa y reproducible. Las imágenes transesofágicas pueden ser útiles cuando las imágenes transtorácicas no son adecuadas o cuando un nuevo estudio de imagen ayuda a programar la cirugía. En la tabla 45-6

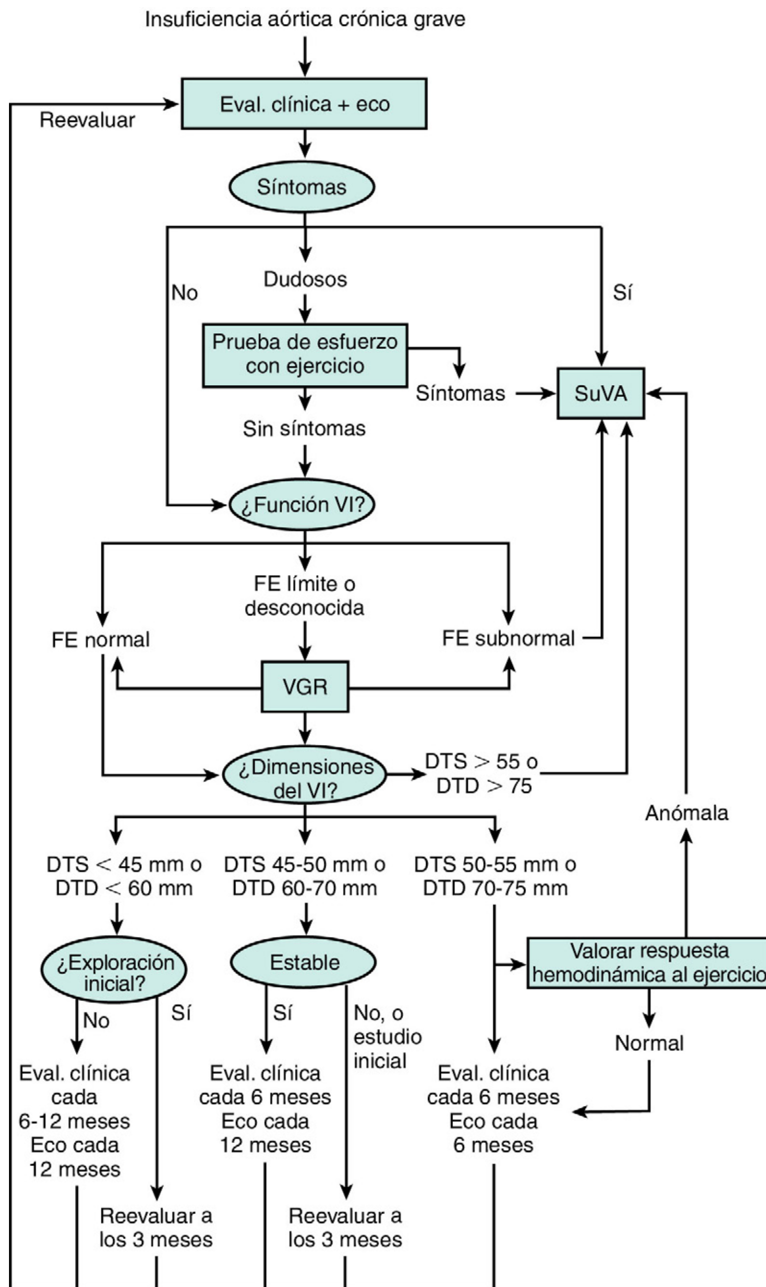


FIGURA 45-5 Momento de la cirugía de la insuficiencia aórtica. *DTD,* dimensión telediastólica; *DTS,* dimensión telesistólica; *FE,* fracción de eyección; *SuVA,* sustitución valvular aórtica; *VGR,* ventriculografía con radionúclidos; *VI,* ventrículo izquierdo. *(Modificado de ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease].* Circulation *2006;114(5):e84-e231.)*

se resume la aplicación de los parámetros específicos y de apoyo en la IMi, pero cabría mencionar que el grado de insuficiencia varía en función de factores como el estado de volumen y la presión arterial.

La eco bidimensional aporta pistas sobre la cronicidad y la etiología, datos ambos que facilitan la evaluación de la gravedad de la IM. En la IMi aguda, cuando aún no se han desarrollado medidas compensadoras, los tamaños de las cámaras pueden ser normales pero en la IMi crónica debe haber aumento de tamaño de las cavidades izquierdas. Las imágenes bidimensionales también ayudan a definir si la IMi se debe a una enfermedad reumática o degenerativa o si es funcional, por mencionar solo algunas de las causas más frecuentes.

Los parámetros Doppler con flujo en color también son útiles para clasificar la gravedad de la IM. El área del chorro regurgitante carece de precisión, en especial cuando el chorro es excéntrico, y no debe usarse como una medición única de la de gravedad.[97] No obstante, es probable que la IMi significativa se presente cuando los chorros grandes alcanzan la cara posterior de la aurícula izquierda y penetran en las venas pulmonares. La medición de la vena contracta aporta un signo más específico de la gravedad, en especial cuando es mayor de 0,6-0,8 cm en los planos de su eje largo.[98,99] Los médicos no deben tomar decisiones fundadas en esta medición en la proyección apical bicameral, ya que la vena contracta puede ser erróneamente ancha a lo largo de los bordes de la coaptación. Aunque la medición de la vena contracta funciona bien en los chorros centrales o excéntricos, esta técnica plantea problemas muy importantes cuando los chorros son múltiples. La IMi aguda grave plantea otro problema para el empleo del Doppler con flujo en color. Debido a la ausencia relativa de diferencias entre las presiones en la aurícula izquierda y el VI, el chorro en color es pequeño y se confunde a menudo con una insuficiencia leve. En este caso, la anamnesis, la exploración física y las imágenes 2D (que pueden aclarar la causa aguda, como una hojuela suelta) pueden resultar cruciales.

Las mediciones con Doppler espectral aportan una información complementaria importante que indica que la IMi es grave. La inversión del flujo sistólico en la vena pulmonar es un signo específico de insuficiencia hemodinámicamente grave cuando se ve en más de una vena pulmonar.[100] Este resultado es más fiable en la IM aguda o subaguda que en la crónica. En la IMi grave, la altura de la velocidad E mitral es mayor que la velocidad de la onda A, y habitualmente es mayor de

TABLA 45-6 Clasificación ecocardiográfica de la insuficiencia mitral

	LEVE	LEVE O MODERADA	MODERADA	GRAVE
Signos específicos de gravedad	Chorro central pequeño < 4 cm^2 o < 20% de la área de la AI[*] Anchura de la vena contracta < 0,3 cm Convergencia del flujo mínima o ausente[†]		Signos de IMi mayor que leve, pero no hay criterios de IMi grave	Anchura de la vena contracta >7 cm con chorro central grande de IMi (área >40% de la AI) o con un chorro de cualquier tamaño que choca en la pared y crea remolinos en la AI[*] Convergencia grande del flujo[†] Inversión sistólica en VP VM batiente prominente o rotura de un músculo papilar
Signos de soporte	Flujo sistólico dominante en venas pulmonares Onda A mitral dominante del flujo entrante[‡] OC parabólica de densidad blanda Señal de IMi en el Doppler Tamaño del VI normal[¶]		Signos intermedios	OC triangular densa[¶] Chorro de IMi en Doppler[¶] Onda E mitral dominante del flujo entrante (>1,2 m/s)[‡¶] Aumento de tamaño del VI y AI[§], en especial cuando la función del VI es normal
Parámetros cuantitativos[§¶]				
VolR (ml/latido)[**]	<30	30-44	45-59	≥60
FR (%)	<30	30-39	40-49	≥50
ARE (cm^2)[**]	<0,2	0,2-0,29	0,3-0,39	≥0,4

Hay que ser cauto al interpretar volúmenes no normalizados de forma aislada.
*En el límite de Nyquist de 50-60 cm/s.
†Convergencia con flujo mínimo o grande, definida como un radio de convergencia del flujo < 0,4 cm y ≤ 0,9 cm para los chorros centrales, respectivamente, con un desplazamiento del momento inicial con un límite de Nyquist de 40 cm/s. Los valores umbral en caso de chorros excéntricos son mayores y deben situarse en el ángulo correcto.
‡Habitualmente > 50 años o en afecciones con deterioro de la relajación, en ausencia de estenosis mitral o con otras causas de elevación de la presión en AI.
§En ausencia de otras causas de dilatación de VI y AI e IMi aguda.
¶Tamaño del VI aplicado solo a las lesiones crónicas; mediciones bidimensionales normales: eje menor del VI ≤ 2,8 cm/m^2, volumen telediastólico del VI ≤ 82 ml/m^2, diámetro anteroposterior máximo de AI ≤ 2,8 cm/m^2, volumen máximo de AI de ≤ 36 ml/m^2.
¶Los parámetros cuantitativos ayudan a clasificar el grupo de insuficiencia moderada en intervalos de leve a moderado y de moderado a grave, como se indica.
**Considere el área corporal.
AI, aurícula izquierda; *ARE,* área regurgitante efectiva; *FR,* fracción regurgitante; *IMi,* insuficiencia mitral; *OC,* onda continua; *VI,* ventrículo izquierdo; *VM,* válvula mitral; *VolR,* volumen regurgitante; *VP,* venas pulmonares.
Modificado de Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:777-802.

1,2 cm/s. El patrón dominante de la onda A excluye prácticamente la IM grave.[101] Otro signo que apoya la insuficiencia grave es la obtención de una envolvente con un pico precoz, triangular y densa propia de la IM con el Doppler de onda continua.

Para evaluar la gravedad de la IM pueden usarse métodos cuantitativos. El cálculo de los volúmenes sistólicos, de una forma parecida a la descrita anteriormente para la insuficiencia aórtica, permite calcular el volumen, la fracción y el área del orificio regurgitante. En algunos estudios se confirma la validez de este método para evaluar la gravedad de la IM.[102] Se ha validado el método PISA, que permite calcular el flujo regurgitante y el área regurgitante efectiva (ARE) (una ARE ≥ 0,4 cm^2 es compatible con una IM grave). No obstante, su popularidad está bajando por la variabilidad interobservador elevada que describieron, por ejemplo, Biner et al.[58] Además, tras la llegada de la ecografía tridimensional (3D) se ha observado que la suposición de una convergencia hemisférica del flujo proximal, en la que se basa el método PISA, no siempre está presente. De hecho, la convergencia de flujo es más elíptica en la IMi funcional.[103] A medida que la eco 3D sea más accesible se podrán evaluar con mayor precisión los volúmenes regurgitantes, sin tener que basarnos en suposiciones geométricas previas.[104]

La evaluación hemodinámica obtenida durante el cateterismo cardíaco se utiliza cuando la clínica y las mediciones no invasivas son dispares o no concluyentes. Para evaluar la insuficiencia grave se emplean mediciones semicuantitativas y cuantitativas.[65] En la tabla 45-7 se muestra un esquema cualitativo. De forma parecida a lo descrito en la insuficiencia aórtica, se pueden calcular los volúmenes regurgitantes y la fracción regurgitante. Las fracciones mayores del 50% representan una IM grave.

Otro método emergente para evaluar la IMi es la ecocardiografía de esfuerzo con ejercicio. En esta indicación, hay tres formas diferentes de aplicar la ecocardiografía de esfuerzo con ejercicio. En los pacientes asintomáticos pero relativamente sedentarios puede aclarar síntomas que previamente estaban enmascarados por la falta de actividad. Además, la ecocardiografía con ejercicio también desvela resultados de riesgo alto que afectarán a la toma de decisiones de derivación para cirugía, como son el aumento de la presión en AP (presión sistólica en AP > 60 mmHg) o el desarrollo de anomalías de la movilidad parietal y la disfunción consecuente del VI. Asimismo, debe obtenerse una ecocardiografía de esfuerzo con ejercicio en los pacientes cuyos síntomas parecen ser más intensos que la gravedad correspondiente de la IMi, para evaluar si la insuficiencia empeora con el ejercicio como se ve en la IMi isquémica en otras situaciones. La elevación de las presiones pulmonares o el empeoramiento de la IMi con el ejercicio, como se demuestra mediante el volumen regurgitante, se asociaron a una menor supervivencia sin síntomas en un estudio de pequeño tamaño.[79] En general, la ecocardiografía de esfuerzo con ejercicio se debe tener en cuenta en las situaciones mencionadas cuando los pacientes sean capaces de realizar la prueba.

TABLA 45-7 Clasificación cualitativa de la insuficiencia mitral en el cateterismo cardíaco

GRADO	DESCRIPCIÓN
1+	El contraste entra en la AI sin opacificación completa de la cámara
2+	La opacificación completa de la AI no es tan densa como la del VI
3+	La densidad de la opacificación completa y progresiva de la AI es igual a la del VI
4+	Se ve opacificación temprana, siendo la AI más densa que el VI, a menudo con opacificación de las venas pulmonares

AI, aurícula izquierda; *VI,* ventrículo izquierdo.

Momento de la intervención

Igual que en otras lesiones valvulares, hay escasez de estudios aleatorizados a gran escala y las recomendaciones sobre el momento óptimo de la cirugía se han basado, principalmente, en datos observacionales relacionados con los factores predictivos de resultado.

La etiología de la IM grave parece afectar al pronóstico. Los pacientes con una anomalía primaria de las valvas siguen una evolución más favorable con la intervención quirúrgica, mientras que el pronóstico depende principalmente del proceso subyacente cuando es secundaria. El comentario siguiente se centra en la IM crónica que se origina por una disfunción orgánica de las valvas, y en la sección siguiente se presta una atención especial a la IMi funcional isquémica.

PACIENTES SINTOMÁTICOS

Igual que en muchas otras enfermedades valvulares, la presencia de síntomas es un factor crucial. Los pacientes sintomáticos con IM crónica grave deben considerarse candidatos a la intervención quirúrgica,[105] aunque esta definición es confusa a menudo debido a la naturaleza dinámica de la IMi. Como ya hemos comentado, el grado de insuficiencia depende del estado del paciente: los síntomas pueden ser transitorios en presencia de hipertensión arterial o hipervolemia. Aunque no hay estudios en los que se aborde esta situación en particular, ante los datos más recientes que apoyan la realización de una cirugía temprana en los pacientes asintomáticos puede deducirse que incluso los síntomas transitorios deben hacer pensar en la cirugía cuando la IMi es grave.[106]

PACIENTES ASINTOMÁTICOS

Aparte de la etiología y de la presencia de síntomas, hay otros tres factores que deben tenerse en cuenta a la hora de determinar el momento de la cirugía o la intervención: 1) presencia de disfunción sistólica VI; 2) presencia de otros factores de riesgo alto, y 3) tipo de cirugía a la que debe someterse el paciente. Una FEVI menor del 60% en un paciente sin síntomas debe considerarse indicación de cirugía de la VM. En los pacientes con una FEVI del 60% o mayor, antes de la derivación hay que detectar otros signos de riesgo más alto, como una dimensión telesistólica del VI menor de 40 mm, fibrilación auricular de nueva aparición o presencia de HP. Además, el tipo de cirugía y la experiencia del centro quirúrgico son los otros elementos clave del proceso de toma de decisiones. El reemplazo de la VM ha perdido popularidad debido a los problemas que conlleva, con el tratamiento posterior de la prótesis, por ejemplo con anticoagulación, y el posible descenso de la función sistólica del VI que se produce como consecuencia de la resección del aparato VM. Ahora, la cirugía preferida consiste en reparar la VM y conservar su aparato subvalvular.[107] Cuando esta última operación es posible, en especial en un centro quirúrgico con experiencia en la reparación de la VM, los pacientes con IMi crónica grave deben considerarse candidatos a la cirugía incluso en ausencia de síntomas, disfunción del VI y factores de riesgo alto significativos, si el resultado predicho de la reparación es mayor del 90%.

La viabilidad de la reparación frente al reemplazo se puede evaluar en la ecocardiografía por vía transtorácica o transesofágica.[108] La reparación es viable habitualmente cuando la calcificación de las valvas o el anillo es escasa, el prolapso es leve y afecta solo a una valva o hay una dilatación pura del anillo o una perforación valvular. Por otro lado, el reemplazo puede ser necesario si la calcificación es extensa, el prolapso es grave o hay infección o afectación subvalvular.[109,110]

El debate sobre el momento óptimo de la cirugía continúa. En 2005, en un estudio de cohortes se describieron tasas de mortalidad mayores que las descritas con anterioridad en pacientes con IMi orgánica asintomática. En particular, el riesgo de muerte por cualquier causa había aumentado en los pacientes con una ARE mayor de 40 mm^2.[111] Poco después, Rosenhek et al. publicaron un estudio en el que se siguió a 132 pacientes con IMi grave asintomática, con unas tasas de mortalidad comparables a las que se indican en las tablas de vida austríacas procedentes del Austrian Statistical Office. En opinión de Rosenhek, esos resultados son excelentes en pacientes asintomáticos con IMi grave cuando se cumplen las normas de derivación para cirugía, esa derivación prematura no es necesaria y no se tienen en cuenta correctamente los riesgos de la cirugía.[112] Más recientemente, en un estudio que se llevó a cabo entre 1996 y 2005 se siguió a 447 pacientes con IMi orgánica grave asintomática que fueron derivados para cirugía temprana (sin cumplir aún los criterios tradicionales, como la disfunción del VI, la presencia de síntomas o los factores de riesgo alto) o para un seguimiento con el tratamiento convencional. Se demostró que el grupo de cirugía temprana logró una mejoría significativa con una supervivencia sin episodios de 7 años en comparación con el grupo de tratamiento convencional, defendiendo la opinión de que la cirugía temprana es beneficiosa en este subgrupo de pacientes.[113] Como aún no se ha alcanzado una opinión de consenso, parece necesaria la evaluación caso a caso, teniendo en cuenta la probabilidad de reparación frente al reemplazo y los resultados quirúrgicos actuales en cada centro.

En el horizonte, aún en fase de estudios clínicos, se encuentra la opción de la reparación percutánea de la VM. Intentando imitar el punto Alfieri, que se usaba antes en cirugía, el sistema percutáneo pretende lograr una unión borde a borde de las valvas anterior y posterior mediante el despliegue de un clip con una insuficiencia residual leve. Basándose en la inclusión en estudios recientes, los pacientes que pueden considerarse aptos para este procedimiento son aquellos que tienen una RM moderada o grave (3 a 4+) con o sin síntomas y con IMi funcional o degenerativa, con una FEVI menor del 60% o un diámetro telesistólico del VI mayor de 45 mm. El paciente también debe tener un chorro regurgitante primario que se origine por la mala coaptación de los festones A2 y P2, permitiéndose la presencia de chorros secundarios que no sean clínicamente significativos, y el paciente debe ser apto para someterse al cateterismo transeptal.[114]

Abordaje general

La decisión de la cirugía se basa en la presencia o ausencia de síntomas, el tamaño y la función del VI, la presencia de factores de riesgo alto y el tipo de cirugía a realizar. Si se realiza la cirugía, se prefiere la reparación valvular respecto al reemplazo y, si se realiza este, se prefiere siempre conservar las cuerdas. Los pacientes con indicadores ecocardiográficos de disfunción del VI son candidatos a la cirugía, con independencia de los síntomas. La cirugía de la VM es razonable cuando hay disfunción grave del VI y la *reparación* es viable, pero puede ser un problema cuando se intenta la *sustitución* valvular. Se considerará la cirugía temprana cuando haya fibrilación auricular o HP en pacientes asintomáticos, en especial cuando la reparación sea probable. En caso contrario, se propone una monitorización estricta con medidas no invasivas, y se valora la posible cirugía temprana en función de los resultados quirúrgicos actuales y en la viabilidad de la reparación (fig. 45-6).

INSUFICIENCIA MITRAL FUNCIONAL (ISQUÉMICA)

La isquemia puede provocar diversas anatomías patológicas de la VM, como la IMi funcional (valvas y aparato valvular estructuralmente normales), rotura de un músculo papilar e infarto. En los últimos años se prestó una atención especial para determinar cuál sería el mejor tratamiento de la IMi funcional isquémica, y por buenos motivos: se ha demostrado que la presencia de IMi isquémica predice una mortalidad peor, en comparación con los pacientes que tienen IMi de otra etiología o con los que tienen isquemia sin IMi asociada.[115-118] En algunos estudios se ha demostrado un beneficio en la mortalidad con la intervención quirúrgica de la IMi isquémica,[119] si bien la mayoría de las evidencias no demuestran un beneficio evidente a pesar de los avances logrados en las técnicas y de que se demuestre la mejoría de la IMi en el postoperatorio.[120-122] También es importante mencionar que el riesgo operatorio aumenta por encima del esperado en caso de revascularización sola si se añade la reparación o el reemplazo de la IMi a una IDAC. En los estudios en curso se exploran los motivos que expliquen la ausencia de beneficio significativo. Actualmente, el objetivo se centra en las modificaciones anatómicas específicas que se producen como consecuencia de la isquemia, como el anclaje del músculo papilar tras la remodelación del VI. En el horizonte nos encontramos nuevos anillos para anuloplastia, anillos de tamaños inferiores con el objetivo de facilitar una anuloplastia mitral restrictiva y corte de las cuerdas. Todos estos métodos se están explorando como tratamientos posibles. Hasta que haya más estudios que demuestren lo contrario, puede decirse que la cirugía de la VM no mejora la mortalidad en la IMi funcional isquémica.

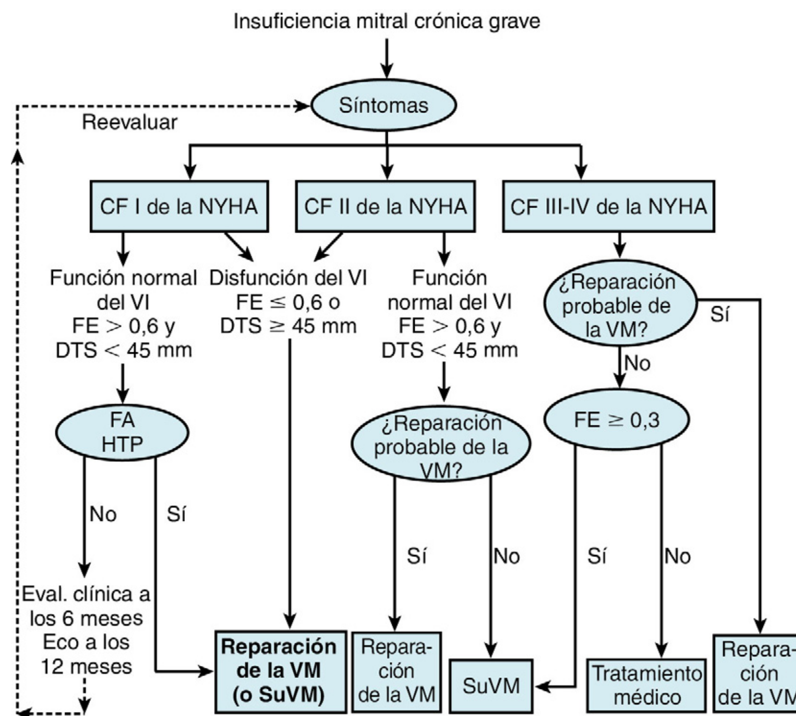


FIGURA 45-6 Estrategia para el tratamiento y momento de la cirugía en pacientes con insuficiencia mitral. *CF NYHA,* clase funcional de la New York Heart Association; *DTS,* dimensión telesistólica; *FA,* fibrilación auricular; *FE,* fracción de eyección; *HP,* hipertensión pulmonar; *SuVM,* sustitución valvular mitral; *VI,* ventrículo izquierdo; *VM,* válvula mitral. *(Modificado de ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease].* J Am Coll Cardiol *1998;32:1486-588.)*

Cardiopatía valvular derecha

Valvulopatía tricuspídea

En los adultos, la insuficiencia tricuspídea grave puede ser consecuencia de varias anomalías estructurales o funcionales primarias de las valvas (valvas normales con dilatación anular). Las anomalías primarias de las valvas se dividen en *anomalías congénitas* (como la anomalía de Ebstein, válvula tricúspide (VT) hendida y VT con orificio doble) y *anomalías adquiridas* como endocarditis, enfermedad carcinoide, enfermedad reumática y traumatismos. Las anomalías funcionales comprenden la displasia del ventrículo derecho (VD), HP primaria o secundaria, comunicación interauricular y drenaje venoso pulmonar anómalo.[123,124] La evaluación se realiza mediante la ecocardiografía, en la que se sigue un abordaje sistemático para determinar la gravedad. En particular, son indicadores ecocardiográficos de una insuficiencia tricuspídea grave una envolvente regurgitante tricuspídea con pico precoz, triangular y densa que se encuentra en el Doppler espectral, la inversión sistólica del flujo venoso hepático, una anchura grande de la vena contracta (> 0,7 cm) y la dilatación de las cámaras derechas y de la vena cava inferior (VCI).[76,125]

Aunque aún es la práctica habitual utilizar la ecocardiografía 2D y las imágenes Doppler para evaluar las lesiones valvulares, cada vez es más evidente que la ecocardiografía 3D ofrece varias ventajas, en especial con respecto a la VT. Además, la ecocardiografía 2D normalmente solo permite ver dos de las tres valvas de la VT, mientras que la eco 3D muestra las tres valvas. El anillo de la VT es ovalado y con forma de silla de montar, lo que hace difícil la medición mediante un proceso lineal simple, pero la eco 3D proporciona una definición mejor del anillo y su anatomía patológica.[126,127] Por lo tanto, no solo se espera poder definir mejor la anatomía patológica de la VT utilizando esta técnica de imagen, sino también mejorar los tratamientos de las anatomías patológicas de la VT.

La insuficiencia tricuspídea grave puede ser un marcador de malos resultados cuando aparece sola o en combinación con otra enfermedad valvular.[128] En un estudio retrospectivo con más de 5.000 pacientes, predominantemente varones, durante un período de 4 años, una mayor gravedad de la insuficiencia tricuspídea (IT) se asoció a una supervivencia peor, con independencia de la FEVI o de la presión en AP. Este resultado fue totalmente independiente de la edad, el tamaño del VD y la dilatación de la VCI. Las tasas de mortalidad variaron desde una supervivencia a 1 año del 91% en pacientes sin IT hasta el 64% en los casos de IT grave.[129] Cuando el fracaso del VD y la insuficiencia tricuspídea son consecuencia de una enfermedad cardíaca izquierda reversible, en especial de la estenosis mitral, se puede conseguir que la insuficiencia tricuspídea mejore con la corrección quirúrgica o percutánea de aquella.[130] No obstante, la valvuloplastia con balón de la estenosis mitral puede no resolver completamente la insuficiencia tricuspídea por sí sola[131] y puede ser pertinente realizar una anuloplastia tricuspídea en el momento de la corrección quirúrgica de una estenosis mitral, en particular si el diámetro del anillo tricuspídeo es mayor de 3,5 cm.[132-134]

El momento de la intervención quirúrgica en la insuficiencia tricuspídea aislada grave es motivo de controversia, aunque es una alternativa razonable cuando los síntomas son resistentes al tratamiento médico. Cuando se plantea la intervención quirúrgica, habitualmente se realiza una anuloplastia tricuspídea, aunque la sustitución valvular es necesaria cuando las valvas son anómalas o están muy enfermas.[41]

La estenosis tricuspídea significativa es una entidad relativamente muy poco frecuente, pero cuando aparece es consecuencia de la afectación reumática y se puede presentar tanto con estenosis como con insuficiencia. La situación clínica del paciente determina habitualmente la estrategia del tratamiento. Aunque se ha intentado la valvuloplastia con balón,[135] puede terminar en una IT significativa, por lo que a menudo es necesaria la sustitución valvular con una bioprótesis.[136,137]

Valvulopatía pulmonar

La valvulopatía pulmonar adquirida es muy poco frecuente en los adultos, y la inmensa mayoría de las lesiones se originan en una malformación congénita de la válvula. La estenosis pulmonar en adolescentes y adultos jóvenes se aborda a menudo por vía percutánea, y se realiza cuando los gradientes transpulmonares máximos son mayores de 30 mmHg en pacientes sintomáticos o de 40 mmHg en pacientes asintomáticos, o cuando el gradiente máximo a máximo entre VD y AP es de 30 a 39 mmHg.[41,138] La insuficiencia pulmonar significativa puede aparecer después de la reparación quirúrgica de una tetralogía de Fallot.[139] Ya se encuentran en fase de estudio válvulas pulmonares percutáneas. Pendientes de nuevos estudios y de su aprobación para la insuficiencia, el momento de la sustitución valvular pulmonar con una bioprótesis seguirá siendo motivo de debate, aunque la evolución del reemplazo antes de que se desarrolle la disfunción irreversible del VD es excelente.[140,141]

Directrices futuras

Cada vez hay más datos clínicos que indican que es importante determinar los biomarcadores circulantes para predecir el momento adecuado de la intervención por una cardiopatía valvular. Los péptidos natriuréticos no solo facilitan el diagnóstico de la IC,[142] sino que también son factores predictivos independientes del resultado.[143] En la enfermedad valvular, los péptidos natriuréticos pueden reflejar el esfuerzo parietal del VI.[144] En la clínica, las concentraciones plasmáticas del péptido natriurético cerebral (BNP) son paralelas a la gravedad de la enfermedad valvular y a la clase de la NYHA en pacientes con estenosis aórtica e IM.[145,146] Otros datos clínicos hacen pensar en que la medición del BNP puede ser útil para discernir el inicio de los síntomas[147] o el deterioro clínico[148] en la estenosis aórtica, y parecen predecir la supervivencia sin síntomas y el resultado postoperatorio entre estos pacientes.[149] Aunque aún siguen apareciendo datos clínicos, la medición de los péptidos natriuréticos puede completar pronto nuestras estrategias actuales sobre el momento de la intervención quirúrgica en la cardiopatía valvular.[150]

A medida que nuestras técnicas de imagen no invasivas continúen mejorando también dispondremos de más datos que contribuirán a su vez a la toma de decisiones sobre el tratamiento de la cardiopatía valvular. La RM cardíaca, con su capacidad de evaluar el grado de fibrosis, puede ser una herramienta predictiva de la valoración de resultados de la SuVA.[151] Asimismo, la ecocardiografía 3D aparece como una forma exclusiva de obtener evaluaciones mejores de las lesiones valvulares desde el punto de vista de la geometría, y puede proporcionar mediciones cuantitativas directas también mejores. Además, la ecocardiografía 3D es una modalidad de imagen excelente para el estudio en tiempo real durante los procedimientos y permite evaluar con rapidez la válvula antes y después de la intervención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas D, Choussat R, Isnard R, et al. Cardiac abscess in infectious endocarditis: a multicenter study apropos of 233 cases. The Working Group on Valvulopathy of the French Society of Cardiology. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1998;91(6):745-752.
2. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108(9):1146-1162.
3. Weyman AE, Scherrer-Crosbie M. Aortic stenosis: physics and physiology—what do the numbers really mean? *Rev Cardiovasc Med* 2005;6(1):23-32.
4. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T, eds. *Feigenbaum's echocardiography*, 6th ed., 2005, Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, pp 243-244.
5. Gorlin R, Gorlin SG. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. *Am Heart J* 1951;41(1):1-29.
6. Cannon JD Jr, Zile MR, Crawford FA Jr, Carabello BA. Aortic valve resistance as an adjunct to the Gorlin formula in assessing the severity of aortic stenosis in symptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(7):1517-1523.
7. Grayburn PA, Eichhorn EJ. Dobutamine challenge for low-gradient aortic stenosis. *Circulation* 2002;106(7):763-765.
8. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation* 1985;71(6):1162-1169.
9. Garcia D, Dumesnil JG, Durand LG, Kadem L, Pibarot P. Discrepancies between catheter and Doppler estimates of valve effective orifice area can be predicted from the pressure recovery phenomenon: practical implications with regard to quantification of aortic stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(3):435-442.
10. Garcia D, Pibarot P, Dumesnil JG, Sakr F, Durand LG. Assessment of aortic valve stenosis severity: a new index based on the energy-loss concept. *Circulation* 2000;101(7):765-771.
11. Bahlmann E, Cramariuc D, Gerdts E, et al. Impact of pressure recovery on echocardiographic assessment of asymptomatic aortic stenosis: an SEAS substudy. *JACC: Cardiovasc Imaging* 2010;3(6):555-562.
12. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38(1 Suppl):61-67.
13. Lund O, Magnussen K, Knudsen M, et al. The potential for normal long-term survival and morbidity rates after valve replacement for aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 1996;5(3):258-267.
14. Kvidal P, Bergstrom R, Horte LG, Stahle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(3):747-756.
15. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation* 1982;66(5):1105-1110.
16. Lindblom D, Lindblom U, Qvist J, Lundstrom H. Long-term relative survival rates after heart valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(3):566-573.
17. Lund O, Flo C, Jensen FT, et al. Left ventricular systolic and diastolic function in aortic stenosis: prognostic value after valve replacement and underlying mechanisms. *Eur Heart J* 1997;18(12):1977-1987.
18. Villari B, Vassalli G, Betocchi S, et al. Normalization of left ventricular nonuniformity late after valve replacement for aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1996;78(1):66-71.
19. Zile MR, Gaasch WH. Heart failure in aortic stenosis: improving diagnosis and treatment. *N Engl J Med* 2003;348(18):1735-1736.
20. Tarantini G, Buja P, Scognamiglio R, et al. Aortic valve replacement in severe aortic stenosis with left ventricular dysfunction: determinants of cardiac mortality and ventricular function recovery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24(6):879-885.
21. Sharony R, Grossi EA, Saunders PC, et al. Aortic valve replacement in patients with impaired ventricular function. *Ann Thorac Surg* 2003;75(6):1808-1814.
22. Sharma UC, Barenbrug P, Pokharel S, et al. Systematic review of the outcome of aortic valve replacement in patients with aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2004;78(1):90-95.
23. Connolly HM, Oh JK, Schaff HV, et al. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction: result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation* 2000;101(16):1940-1946.
24. Rothenburger M, Drebber K, Tjan TD, et al. Aortic valve replacement for aortic regurgitation and stenosis in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23(5):703-709.
25. Connolly HM, Oh JK, Orszulak TA, et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction: prognostic indicators. *Circulation* 1997;95(10):2395-2400.
26. Ding WH, Lam YY, Duncan A, et al. Predictors of survival after aortic valve replacement in patients with low-flow and high-gradient aortic stenosis. *Eur J Heart Fail* 2009;11(9):897-902.
27. Carabello BA. Clinical practice: aortic stenosis. *N Engl J Med* 2002;346(9):677-682.
28. Monin JL, Monchi M, Gest V, et al. Aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction and low transvalvular pressure gradients: risk stratification by low-dose dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(8):2101-2107.
29. Levy F, Laurent M, Monin JL, et al. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(15):1466-1472.
30. Clavel M-A, Fuchs C, Burwash IG, et al. Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS study. *Circulation* 2008;118(14 Suppl 1):S234-S242.
31. Tribouilloy C, Lévy F, Rusinaru D, et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(20):1865-1873.
32. Vaquette B, Corbineau H, Laurent M, et al. Valve replacement in patients with critical aortic stenosis and depressed left ventricular function: predictors of operative risk, left ventricular function recovery, and long-term outcome. *Heart* 2005;91(10):1324-1329.
33. Asimakopoulos G, Edwards MB, Taylor KM. Aortic valve replacement in patients 80 years of age and older: survival and cause of death based on 1100 cases: collective results from the UK Heart Valve Registry. *Circulation* 1997;96(10):3403-3408.
34. Bouma BJ, van den Brink RB, Zwinderman K, et al. Which elderly patients with severe aortic stenosis benefit from surgical treatment? An aid to clinical decision making. *J Heart Valve Dis* 2004;13(3):374-381.
35. Beyerbacht HP, Lamb HJ, van Der Laarse A, et al. Aortic valve replacement in patients with aortic valve stenosis improves myocardial metabolism and diastolic function. *Radiology* 2001;219(3):637-643.
36. Chiappini B, Camurri N, Loforte A, et al. Outcome after aortic valve replacement in octogenarians. *Ann Thorac Surg* 2004;78(1):85-89.
37. Gilbert T, Orr W, Banning AP. Surgery for aortic stenosis in severely symptomatic patients older than 80 years: experience in a single UK centre. *Heart* 1999;82(2):138-142.
38. Levin IL, Olivecrona GK, Thulin LI, Olsson SB. Aortic valve replacement in patients older than 85 years: outcomes and the effect on their quality of life. *Coron Artery Dis* 1998;9(6):373-380.
39. Langanay T, Verhoye JP, Ocampo G, et al. Current hospital mortality of aortic valve replacement in octogenarians. *J Heart Valve Dis* 2006;15(5):630-637.
40. Logeais Y, Langanay T, Roussin R, et al. Surgery for aortic stenosis in elderly patients: a study of surgical risk and predictive factors. *Circulation* 1994;90(6):2891-2898.
41. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease), developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006;114(5):e84-e231.
42. Alborino D, Hoffmann JL, Fournet PC, Bloch A. Value of exercise testing to evaluate the indication for surgery in asymptomatic patients with valvular aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2002;11(2):204-209.
43. Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, et al. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(24):2251-2260.
44. Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, Ramires JA. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart* 2001;86(4):381-386.
45. Chung EH, Gaasch WH. Exercise testing in aortic stenosis. *Curr Cardiol Rep* 2005;7(2):105-107.
46. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997;95(9):2262-2270.
47. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 2005;111(24):3290-3295.
48. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010;121(1):151-156.
49. Kang D-H, Park S-J, Rim JH, et al. Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010;121(13):1502-1509.
50. Malaisrie SC, McCarthy PM, McGee EC, et al. Contemporary perioperative results of isolated aortic valve replacement for aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2010;89(3):751-756.
51. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, et al. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(4):1152-1158.
52. Iung B. Management of asymptomatic aortic stenosis. *Heart* 2011;97(3):253-259.
53. Vaishnava P, Fuster V, Goldman M, Bonow RO. Surgery for asymptomatic degenerative aortic and mitral valve disease. *Nat Rev Cardiol* 2011;8(3):173-177.
54. Hillis GS, Bloomfield P. Basic transthoracic echocardiography. *Br Med J* 2005;330(7505):1432-1436.
55. Popovic AD, Stewart WJ. Echocardiographic evaluation of valvular stenosis: the gold standard for the next millennium? *Echocardiography* 2001;18(1):59-63.
56. Pitsavos CE, Stefanadis CI, Stratos CG, et al. Assessment of accuracy of the Doppler pressure half-time method in the estimation of the mitral valve area immediately after balloon mitral valvuloplasty. *Eur Heart J* 1997;18(3):455-463.
57. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. *The echo manual*, 2nd ed., Lippincott Williams & Wilkins, 1999, pp 116-117.

58. Biner S, Rafique A, Rafii F, et al. Reproducibility of proximal isovelocity surface area, vena contracta, and regurgitant jet area for assessment of mitral regurgitation severity. *JACC: Cardiovasc Imaging* 2010;3(3):235-243.
59. Palacios IF, Sanchez PL, Harrell LC, Weyman AE, Block PC. Which patients benefit from percutaneous mitral balloon valvuloplasty? Prevalvuloplasty and postvalvuloplasty variables that predict long-term outcome. *Circulation* 2002;105(12):1465-1471.
60. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J* 1988;60(4):299-308.
61. Sutaria N, Northridge DB, Shaw TR. Significance of commissural calcification on outcome of mitral balloon valvotomy. *Heart* 2000;84(4):398-402.
62. Cannan CR, Nishimura RA, Reeder GS, et al. Echocardiographic assessment of commissural calcium: a simple predictor of outcome after percutaneous mitral balloon valvotomy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(1):175-180.
63. Padial LR, Abascal VM, Moreno PR, et al. Echocardiography can predict the development of severe mitral regurgitation after percutaneous mitral valvuloplasty by the Inoue technique. *Am J Cardiol* 1999;83(8):1210-1213.
64. Eisenberg MJ, Ballal R, Heidenreich PA, et al. Echocardiographic score as a predictor of in-hospital cost in patients undergoing percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *Am J Cardiol* 1996;78(7):790-794.
65. Kern MJ. *The cardiac catheterization handbook*, 4th ed. Mosby–Year Book, 2003, pp 273-274.
66. Nishimura RA, Rihal CS, Tajik AJ, Holmes DR Jr. Accurate measurement of the transmitral gradient in patients with mitral stenosis: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(1):152-158.
67. Cheriex EC, Pieters FA, Janssen JH, et al. Value of exercise Doppler-echocardiography in patients with mitral stenosis. *Int J Cardiol* 1994;45(3):219-226.
68. Aviles RJ, Nishimura RA, Pellikka PA, Andreen KM, Holmes DR Jr. Utility of stress Doppler echocardiography in patients undergoing percutaneous mitral balloon valvotomy. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14(7):676-681.
69. Carabello BA. Modern management of mitral stenosis. *Circulation* 2005;112(3):432-437.
70. Rahimtoola SH, Durairaj A, Mehra A, Nuno I. Current evaluation and management of patients with mitral stenosis. *Circulation* 2002;106(10):1183-1188.
71. Silaruks S, Thinkhamrop B, Tantikosum W, et al. A prognostic model for predicting the disappearance of left atrial thrombi among candidates for percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(5):886-891.
72. Sutaria N, Elder AT, Shaw TR. Long-term outcome of percutaneous mitral balloon valvotomy in patients aged 70 and over. *Heart* 2000;83(4):433-438.
73. Iung B, Garbarz E, Michaud P, et al. Immediate and mid-term results of repeat percutaneous mitral commissurotomy for restenosis following earlier percutaneous mitral commissurotomy. *Eur Heart J* 2000;21(20):1683-1689.
74. Iung B, Garbarz E, Michaud P, et al. Percutaneous mitral commissurotomy for restenosis after surgical commissurotomy: late efficacy and implications for patient selection. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(5):1295-1302.
75. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Assessment of severity of aortic regurgitation using the width of the vena contracta: a clinical color Doppler imaging study. *Circulation* 2000;102(5):558-564.
76. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16(7):777-802.
77. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Fett SL, et al. Application of the proximal flow convergence method to calculate the effective regurgitant orifice area in aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(4):1032-1039.
78. Enriquez-Sarano M, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ. Effective regurgitant orifice area: a noninvasive Doppler development of an old hemodynamic concept. *J Am Coll Cardiol* 1994;23(2):443-451.
79. Magne J, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise-induced changes in degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(4):300-309.
80. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, et al. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice: a long-term follow-up study. *Circulation* 1999;99(14):1851-1857.
81. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Nanna M. Prognosis of patients with heart failure and unoperated severe aortic valvular regurgitation and relation to ejection fraction. *Am J Cardiol* 1994;74(3):286-288.
82. Ishii K, Hirota Y, Suwa M, et al. Natural history and left ventricular response in chronic aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 1996;78(3):357-361.
83. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, et al. Optimizing timing of surgical correction in patients with severe aortic regurgitation: role of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(3):746-752.
84. Wahi S, Haluska B, Pasquet A, et al. Exercise echocardiography predicts development of left ventricular dysfunction in medically and surgically treated patients with asymptomatic severe aortic regurgitation. *Heart* 2000;84(6):606-614.
85. Nkomo VT. Indications for surgery for aortic regurgitation. *Curr Cardiol Rep* 2003;5(2):105-109.
86. Carabello BA, Usher BW, Hendrix GH, et al. Predictors of outcome for aortic valve replacement in patients with aortic regurgitation and left ventricular dysfunction: a change in the measuring stick. *J Am Coll Cardiol* 1987;10(5):991-997.
87. Carabello BA. Is it ever too late to operate on the patient with valvular heart disease? *J Am Coll Cardiol* 2004;44(2):376-383.
88. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos J-F, et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation* 2002;106(21):2687-2693.
89. Bhudia SK, McCarthy PM, Kumpati GS, et al. Improved outcomes after aortic valve surgery for chronic aortic regurgitation with severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(13):1465-1471.
90. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation* 2002;106(21):2687-2693.
91. Gruber T, Kohrer C, Lung B, Shcherbakov D, Piendl W. Affinity of ribosomal protein S8 from mesophilic and (hyper)thermophilic archaea and bacteria for 16S rRNA correlates with the growth temperatures of the organisms. *FEBS Lett* 2003;549(1–3):123-128.
92. Carabello BA, Crawford FA Jr. Valvular heart disease. *N Engl J Med* 1997;337(1):32-41.
93. Tarasoutchi F, Grinberg M, Spina GS, et al. Ten-year clinical laboratory follow-up after application of a symptom-based therapeutic strategy to patients with severe chronic aortic regurgitation of predominant rheumatic etiology. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(8):1316-1324.
94. Borer JS, Bonow RO. Contemporary approach to aortic and mitral regurgitation. *Circulation* 2003;108(20):2432-2438.
95. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991;84(4):1625-1635.
96. Scognamiglio R, Rahimtoola SH, Fasoli G, Nistri S, Dalla Volta S. Nifedipine in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation and normal left ventricular function. *N Engl J Med* 1994;331(11):689-694.
97. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Bailey KR, Seward JB. Color flow imaging compared with quantitative Doppler assessment of severity of mitral regurgitation: influence of eccentricity of jet and mechanism of regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(5):1211-1219.
98. Hall SA, Brickner ME, Willett DL, et al. Assessment of mitral regurgitation severity by Doppler color flow mapping of the vena contracta. *Circulation* 1997;95(3):636-642.
99. Heinle SK, Hall SA, Brickner ME, Willett DL, Grayburn PA. Comparison of vena contracta width by multiplane transesophageal echocardiography with quantitative Doppler assessment of mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1998;81(2):175-179.
100. Pu M, Griffin BP, Vandervoort PM, et al. The value of assessing pulmonary venous flow velocity for predicting severity of mitral regurgitation: a quantitative assessment integrating left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12(9):736-743.
101. Thomas L, Foster E, Schiller NB. Peak mitral inflow velocity predicts mitral regurgitation severity. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(1):174-179.
102. Pu M, Prior DL, Fan X, et al. Calculation of mitral regurgitant orifice area with use of a simplified proximal convergence method: initial clinical application. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14(3):180-185.
103. Matsumura Y, Fukuda S, Tran H, et al. Geometry of the proximal isovelocity surface area in mitral regurgitation by 3-dimensional color Doppler echocardiography: difference between functional mitral regurgitation and prolapse regurgitation. *Am Heart J* 2008;155(2):231-238.
104. Pirat B, Little SH, Igo SR, et al. Direct measurement of proximal isovelocity surface area by real-time three-dimensional color Doppler for quantitation of aortic regurgitant volume: an in vitro validation. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(3):306-313.
105. Otto CM. Timing of surgery in mitral regurgitation. *Heart* 2003;89(1):100-105.
106. Samad Z, Kaul P, Shaw LK, et al. Impact of early surgery on survival of patients with severe mitral regurgitation. *Heart* 2011;97(3):221-224.
107. Gaasch WH, Meyer TE. Left ventricular response to mitral regurgitation: implications for management. *Circulation* 2008;118(22):2298-2303.
108. Enriquez-Sarano M, Freeman WK, Tribouilloy CM, et al. Functional anatomy of mitral regurgitation: accuracy and outcome implications of transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(4):1129-1136.
109. Hellemans IM, Pieper EG, Ravelli AC, et al. Prediction of surgical strategy in mitral valve regurgitation based on echocardiography. Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands. *Am J Cardiol* 1997;79(3):334-338.
110. Chaudhry FA, Upadya SP, Singh VP, et al. Identifying patients with degenerative mitral regurgitation for mitral valve repair and replacement: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17(9):988-994.
111. Enriquez-Sarano M, Avierinos J-F, Messika-Zeitoun D, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005;352(9):875-883.
112. Rosenhek R, Rader F, Klaar U, et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation* 2006;113(18):2238-2244.
113. Kang DH, Kim JH, Rim JH, et al. Comparison of early surgery versus conventional treatment in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation* 2009;119(6):797-804.
114. Tamburino C, Ussia GP, Maisano F, et al. Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: acute results from a real world setting. *Eur Heart J* 2010;31(11):1382-1389.
115. Akins CW, Hilgenberg AD, Buckley MJ, et al. Mitral valve reconstruction versus replacement for degenerative or ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 1994;58(3):668-675, discussion 675-676.
116. Connolly MW, Gelbfish JS, Jacobowitz IJ, et al. Surgical results for mitral regurgitation from coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91(3):379-388.
117. Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC, et al. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *Circulation* 1997;96(3):827-833.
118. Hickey MS, Smith LR, Muhlbaier LH, et al. Current prognosis of ischemic mitral regurgitation: implications for future management. *Circulation* 1988;78(3 Pt 2):I51-I59.
119. Schroder JN, Williams ML, Hata JA, et al. Impact of mitral valve regurgitation evaluated by intraoperative transesophageal echocardiography on long-term outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005;112(9 Suppl):I293-I298.
120. Badiwala MV, Verma S, Rao V. Surgical management of ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2009;120(13):1287-1293.
121. Kim YH, Czer LS, Soukiasian HJ, et al. Ischemic mitral regurgitation: revascularization alone versus revascularization and mitral valve repair. *Ann Thorac Surg* 2005;79(6):1895-1901.
122. Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, et al. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(22):2191-2201.
123. Waller BF, Howard J, Fess S. Pathology of tricuspid valve stenosis and pure tricuspid regurgitation. Part III. *Clin Cardiol* 1995;18(4):225-230.
124. Bruce CJ, Connolly HM. Right-sided valve disease deserves a little more respect. *Circulation* 2009;119(20):2726-2734.
125. Shapira Y, Porter A, Wurzel M, Vaturi M, Sagie A. Evaluation of tricuspid regurgitation severity: echocardiographic and clinical correlation. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11(6):652-659.
126. Muraru D, Badano LP, Sarais C, Solda E, Iliceto S. Evaluation of tricuspid valve morphology and function by transthoracic three-dimensional echocardiography. *Curr Cardiol Rep* 2011;13(3):242-249.
127. Min SY, Song JM, Kim JH, et al. Geometric changes after tricuspid annuloplasty and predictors of residual tricuspid regurgitation: a real-time three-dimensional echocardiography study. *Eur Heart J* 2010;31(23):2871-2880.
128. Sagie A, Schwammenthal E, Newell JB, et al. Significant tricuspid regurgitation is a marker for adverse outcome in patients undergoing percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(3):696-702.
129. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(3):405-409.

130. Hannoush H, Fawzy ME, Stefadouros M, et al. Regression of significant tricuspid regurgitation after mitral balloon valvotomy for severe mitral stenosis. *Am Heart J* 2004;148(5):865-870.
131. Song JM, Kang DH, Song JK, et al. Outcome of significant functional tricuspid regurgitation after percutaneous mitral valvuloplasty. *Am Heart J* 2003;145(2):371-376.
132. Duran CM. Tricuspid valve surgery revisited. *J Card Surg* 1994;9(2 Suppl):242-247.
133. Shiran A, Sagie A. Tricuspid regurgitation in mitral valve disease incidence, prognostic implications, mechanism, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(5):401-408.
134. Bernal JM, Ponton A, Diaz B, et al. Combined mitral and tricuspid valve repair in rheumatic valve disease: fewer reoperations with prosthetic ring annuloplasty. *Circulation* 2010;121(17):1934-1940.
135. Orbe LC, Sobrino N, Arcas R, et al. Initial outcome of percutaneous balloon valvuloplasty in rheumatic tricuspid valve stenosis. *Am J Cardiol* 1993;71(4):353-354.
136. Porter A, Shapira Y, Wurzel M, et al. Tricuspid regurgitation late after mitral valve replacement: clinical and echocardiographic evaluation. *J Heart Valve Dis* 1999;8(1):57-62.
137. Scully HE, Armstrong CS. Tricuspid valve replacement: fifteen years of experience with mechanical prostheses and bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109(6):1035-1041.
138. Chen CR, Cheng TO, Huang T, et al. Percutaneous balloon valvuloplasty for pulmonic stenosis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 1996;335(1):21-25.
139. Hazekamp MG, Kurvers MM, Schoof PH, et al. Pulmonary valve insertion late after repair of Fallot's tetralogy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19(5):667-670.
140. Therrien J, Provost Y, Merchant N, et al. Optimal timing for pulmonary valve replacement in adults after tetralogy of Fallot repair. *Am J Cardiol* 2005;95(6):779-782.
141. Therrien J, Siu SC, McLaughlin PR, et al. Pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of Fallot: are we operating too late? *J Am Coll Cardiol* 2000;36(5):1670-1675.
142. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(3):161-167.
143. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003;107(22):2786-2792.
144. Ikeda T, Matsuda K, Itoh H, et al. Plasma levels of brain and atrial natriuretic peptides elevate in proportion to left ventricular end-systolic wall stress in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 1997;133(3):307-314.
145. Weber M, Arnold R, Rau M, et al. Relation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to severity of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2004;94(6):740-745.
146. Sutton TM, Stewart RA, Gerber IL, et al. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(12):2280-2287.
147. Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003;107(14):1884-1890.
148. Gerber IL, Legget ME, West TM, Richards AM, Stewart RA. Usefulness of serial measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide plasma levels in asymptomatic patients with aortic stenosis to predict symptomatic deterioration. *Am J Cardiol* 2005;95(7):898-901.
149. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004;109(19):2302-2308.
150. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of brain natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(12):1099-1106.
151. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(4):278-287.

CAPÍTULO 46 Cirugía de las cardiopatías valvulares

Matthias Peltz

Perspectiva general

Aunque el tratamiento médico mejora los síntomas y, en algunos casos, frena la progresión de la cardiopatía valvular en sus primeros estadios, la intervención quirúrgica ha sido, y sigue siendo, el principal y único tratamiento de prácticamente todos los pacientes con cardiopatía valvular avanzada.

Antes de que Elliot Cutler introdujese la comisurotomía mitral cerrada en 1923, la evolución natural de la mayoría de las formas de cardiopatía valvular consistía en una disfunción cardiopulmonar progresiva y muerte. Aunque sus primeros resultados fueron malos, Cutler demostró por primera vez que la manipulación quirúrgica de la válvula enferma puede corregir la disfunción fisiológica, mejorar los síntomas y alterar la evolución natural de la enfermedad. Veinticinco años más tarde, Dwight Harken, Charles Bailey y otros cirujanos perfeccionaron la técnica y demostraron que la corrección quirúrgica de la cardiopatía valvular podía convertirse en una técnica rutinaria y perdurable.

Sin embargo, el espectro completo de las lesiones valvulares no se pudo abordar quirúrgicamente hasta la introducción en la clínica de los equipos de pulmón-corazón (John Gibbons, 1953) y el desarrollo con éxito de las prótesis valvulares, primero en la aorta descendente (Charles Hufnagel, 1952) y después dentro del propio corazón (Nina Braunwald, 1960).[1,2] La era moderna de la cirugía valvular cardíaca comenzó poco después, con la introducción de la primera prótesis de gran éxito y muy utilizada, la válvula mecánica de tipo bola enjaulada de Starr-Edwards (Albert Starr, 1961).[3]

Otros hitos en el tratamiento quirúrgico de la cardiopatía valvular (tabla 46-1) son la introducción de las bioprótesis de xenoinjerto, la sustitución con un conducto valvulado de la raíz aórtica, el desarrollo de técnicas reproducibles para reparar la válvula mitral (VM) por Alain Carpentier,[4,5] la introducción de técnicas mínimamente invasivas a finales de los años noventa y, más recientemente, el desarrollo de las técnicas transcatéter.[6]

Actualmente, se puede ofrecer a la inmensa mayoría de los pacientes que presentan una cardiopatía valvular avanzada un tratamiento quirúrgico con resultados muy buenos a corto y largo plazo, incluidos los que presentan una disfunción ventricular grave, edad avanzada, hipertensión pulmonar importante u otras enfermedades asociadas. Las tasas de mortalidad operatorias han disminuido a pesar de que el perfil de los pacientes presenta riesgos más altos, cabe suponer que como consecuencia del refinamiento de las técnicas quirúrgicas y la tecnología utilizada, de la mejora de la protección del miocardio y de los avances en la atención perioperatoria. Los últimos avances en los abordajes quirúrgicos menos invasivos y la celeridad con la que se aplican los planes de atención postoperatoria han disminuido la duración de la hospitalización y el tiempo de recuperación y el refinamiento de las técnicas de reparación y la mejoría del diseño de las prótesis han desembocado en mejores resultados a largo plazo, entre los que se citan las tasas menores de reintervención y de complicaciones tromboembólicas. Por último, el desarrollo de abordajes transcatéter para la enfermedad aórtica[7] y VM permite ofrecer opciones terapéuticas a pacientes que, de otro modo, no pueden considerarse candidatos a la cirugía. Estas tecnologías se comentan en el capítulo 47.

Consideraciones generales

Epidemiología

Aproximadamente 100.000 pacientes se someten cada año a una cirugía valvular cardíaca en EE. UU. y el volumen total de la cirugía valvular parece estar en aumento. La cuota de intervenciones de cirugía valvular aumenta a medida que las intervenciones percutáneas, cada vez más frecuentes, van comiendo terreno en el campo de la cirugía coronaria aislada (fig. 46-1, *A*).[8] El procedimiento que se realiza con mayor frecuencia es la sustitución de la válvula aórtica (SuVA) con o sin injerto de derivación arterial coronaria (IDAC; fig. 46-1, *B*) simultáneamente. La frecuencia de la reparación de la VM aumenta constantemente[9] y cada vez se aprecia mejor la importancia de corregir la insuficiencia tricuspídea (IT), a menudo junto a cirugía de la VM. La cirugía de la válvula pulmonar es poco frecuente en adultos y se realiza habitualmente en el contexto de una cardiopatía congénita de larga duración o una cardiopatía carcinoide. La cirugía de la válvula pulmonar no se comenta en este capítulo.

Indicaciones

El momento de la cirugía valvular se comenta en el capítulo 45. Las indicaciones para la intervención quirúrgica varían en función de la válvula y se comentan por separado. En general, podemos clasificarlas como principales o secundarias. Tradicionalmente, la indicación principal para la cirugía ha sido el inicio de los síntomas, especialmente los de insuficiencia cardíaca izquierda, derecha o combinada pero también la aparición de angina, síncope y arritmias. Con el empleo generalizado de la ecocardiografía y los mejores resultados de la cirugía, los signos ecocardiográficos de sobrecarga ventricular (dilatación o disfunción) se han convertido en la indicación principal de cirugía en un número cada vez mayor de pacientes asintomáticos o con síntomas leves. Más recientemente, las indicaciones principales de la reparación de la VM se han ido ampliando, hasta incluir algunos pacientes asintomáticos con ventrículos de función y dimensiones normales.[10]

Muchos pacientes que no presentan una indicación principal para la intervención de una válvula en concreto se someterán a la cirugía valvular en el momento de realizarse otro procedimiento quirúrgico cardíaco, como una cirugía de derivación coronaria, otra cirugía valvular o cirugía aórtica. El umbral de la intervención como procedimiento concomitante suele ser menor que cuando hablamos del procedimiento principal y

TABLA 46-1 Hitos históricos

1914	Tuffier	Valvulotomía aórtica cerrada (digital)
1923	Culter	Valvulotomía mitral cerrada (valvulótomo)
1925	Soutter	Valvulotomía mitral cerrada (digital)
1948	Harken, Bailey	Valvulotomía mitral cerrada (digital), primera serie de gran tamaño
1952	Hufnagel	Prótesis en aorta torácica descendente (de bola enjaulada), primera cirugía de la IA
1953	Gibbons	Equipo pulmón-corazón
1956	Murray	Prótesis en aorta torácica descendente (homoinjerto)
1956	Lillehei	Comisurotomía mitral abierta
1956	Lillehei	Anuloplastia mitral abierta, primera cirugía de la IMi
1960	Braunwald	SuVM con prótesis mecánica (poliuretano)
1960	Harken	SuVA con prótesis mecánica (de bola enjaulada)
1961	Starr	SuVM con prótesis mecánica con supervivencia a largo plazo (de bola enjaulada)
1962	Ross, Barrett-Boyes	SuVA con homoinjerto (ortotópico)
1965	Carpentier	SuVA con xenoinjerto (porcino)
1967	Ross	SuVA con autoinjerto
1968	Carpentier	Anillo protésico para anuloplastia
1968	Bentall	Sustitución de la raíz aórtica (conducto con válvula)
Años setenta	Carpentier	Abordaje funcional a la reparación de la válvula mitral
1983	Yacoub	Sustitución de la raíz aórtica con conservación de la válvula (remodelación)
1992	David	Sustitución de la raíz aórtica con conservación de la válvula (inclusión)
1996	Cosgrove, Gundry	Cirugía mínimamente invasiva de las válvulas aórtica y mitral (acceso directo)
1996	Carpentier, Chitwood	Cirugía mínimamente invasiva de la válvula mitral (asistida por vídeo)
1998	Carpentier	Cirugía mínimamente invasiva de la válvula mitral (robótica)
2002	Cribier	Implantación transcatéter de la válvula aórtica

IA, insuficiencia aórtica; *IMi,* insuficiencia mitral; *SuVA,* sustitución de la válvula aórtica; *SuVM,* sustitución de la válvula mitral.

la reparación o sustitución de la válvula pueden estar indicados con grados moderados de estenosis o insuficiencia. La decisión de intervenir se basa en la evolución natural de esas lesiones valvulares y tiene como objetivo principal prevenir la progresión de los síntomas de insuficiencia cardíaca y la necesidad de una reintervención tardía en el futuro.

Evaluación y optimización en el preoperatorio

Los pacientes sometidos a cirugía valvular necesitan un proceso preoperatorio minucioso de evaluación y optimización para garantizar los mejores resultados posibles.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La anamnesis y la exploración física detalladas son fundamentales. Además de definir minuciosamente el perfil de síntomas de la enfermedad valvular, es importante determinar si hay antecedentes de palpitaciones o de arritmias conocidas, factores de riesgo o diagnóstico de enfermedad arterial coronaria (EAC), accidente cerebrovascular o ataques isquémicos transitorios (AIT), enfermedad pulmonar, hepática o renal, hemorragia digestiva, enfermedad vascular periférica, hemorragias o problemas de hipercoagulabilidad o infecciones recientes. Además de una auscultación cardiopulmonar minuciosa, los elementos clave de la exploración física consisten en una exploración dental, evaluación de la presión venosa yugular y de los posibles soplos carotídeos y periféricos, hepatomegalia y disponibilidad de conductos venosos o arteriales para realizar posibles injertos de derivación concomitantes.

Para el tratamiento tanto intraoperatorio como postoperatorio es importante determinar el ritmo basal y los posibles bloqueos de rama o modificaciones del segmento ST o de la onda T. Además de identificar la anatomía patológica cardiopulmonar no sospechada, la radiografía de tórax aporta una gran cantidad de información útil en el preoperatorio, incluidos los datos anatómicos de la pared torácica que pueden ser útiles para programar las incisiones menos invasivas y para valorar la presencia de calcificaciones patológicas en la aorta, válvulas o anillos. Cada uno de esos elementos afecta significativamente a la toma de decisiones quirúrgicas, al momento de la cirugía y a la elección de la prótesis.

ECOCARDIOGRAFÍA

En casi todos los pacientes derivados para cirugía se habrá obtenido un ecocardiograma transtorácico (ETT) para establecer el diagnóstico, complementado a menudo con un estudio transesofágico. Es importante definir con todo detalle la lesión valvular principal, una información de gran valor para la programación de la cirugía y para orientar al paciente en relación con los episodios intraoperatorios más probables. Además de medir el grado de estenosis o insuficiencia, a menudo se puede determinar la etiología específica. Debe favorecerse el empleo de métodos cuantitativos para medir la insuficiencia mitral (área de la isovelocidad proximal [PISA], orificio regurgitante efectivo [ERO] y ventrículo derecho [VD]). Se explorarán con detenimiento todas las válvulas, para descartar una enfermedad valvular múltiple. Evidentemente, es fundamental calcular la función biventricular, pero también lo es evaluar las dimensiones de los ventrículos, su hipertrofia, la posible obstrucción en el tracto de salida ventricular y calcular la presión en la arteria pulmonar (AP) como consecuencia del chorro de IT. Otros datos importantes son la dilatación auricular, la presencia de trombos o un foramen oval permeable y otras anomalías menos frecuentes, como una vena cava superior (VCS) persistente en el lado izquierdo. En los pacientes jóvenes en los que se puede aplazar la arteriografía coronaria es importante identificar el orificio coronario en la ecocardiografía.

Es aconsejable repetir el estudio 1 mes después de la cirugía para reevaluar la función ventricular y valvular general, que puede evolucionar con bastante rapidez incluso cuando la lesión valvular principal está bien definida en los ecocardiogramas seriados más antiguos. La ecocardiografía de esfuerzo puede aportar información útil cuando se duda ante la cirugía, por ejemplo, en caso de estenosis aórtica (EA) con gradiente bajo y función ventricular izquierda (VI) insuficiente.

CATETERISMO CARDÍACO

La ecocardiografía permite, por sí sola, obtener el cuadro hemodinámico completo en la mayoría de los casos que están a punto de someterse a una cirugía valvular. No obstante, en ocasiones puede estar indicado el cateterismo cardíaco derecho o izquierdo para delimitar con mayor precisión el cuadro hemodinámico, en especial los gradientes estenóticos y la gravedad de la hipertensión pulmonar. Por el contrario, la evaluación angiográfica de la insuficiencia valvular no aporta mucha información a la obtenida con el ecocardiograma y con frecuencia infraestima los chorros excéntricos.

A medida que ha mejorado la técnica ecocardiográfica, la indicación principal del cateterismo preoperatorio ha pasado a ser la angiografía coronaria, que está indicada en pacientes con EAC diagnosticada o con factores de riesgo significativos de la misma. El umbral de edad para la angiografía coronaria en pacientes sin factores de riesgo es habitualmente 40 años en los varones y 50 años en las mujeres, si bien algunos autores recomiendan obtener una angiografía coronaria rutinaria en varones de tan solo 35 años. La probabilidad de EAC en el preoperatorio de los pacientes con problemas valvulares varía desde aproximadamente el 1% en la enfermedad VM degenerativa hasta más del 50% en la EA calcificada.

La cuestión específica de si debe atravesarse la válvula aórtica estenótica para confirmar su hemodinámica es motivo de controversia. La mayoría de los cirujanos se sienten cómodos actuando sobre la base de un ecocardiograma de calidad, utilizando la evaluación hemodinámica

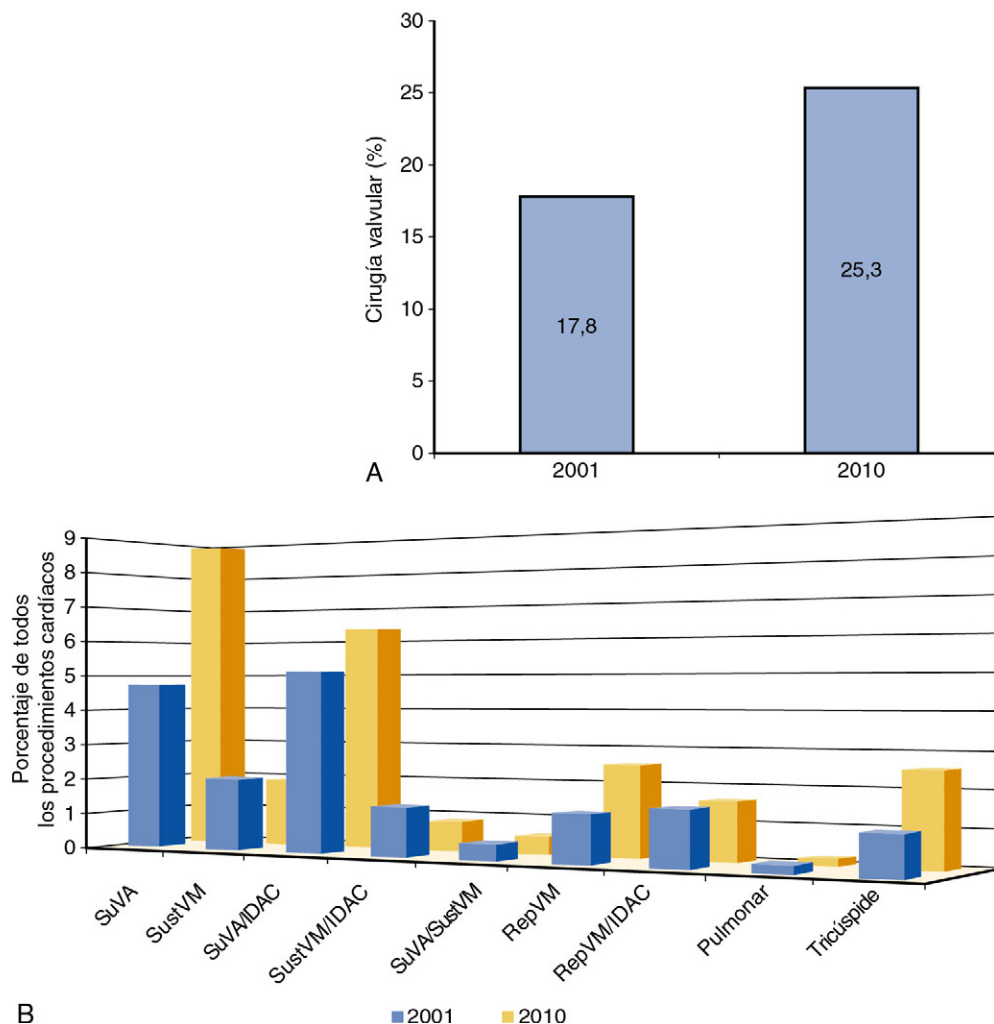


FIGURA 46-1 Aspectos estadísticos de la cirugía valvular. **A.** Cirugías valvulares como porcentaje de todos los procedimientos cardíacos en 2001 frente a 2010. **B.** Procedimientos específicos por válvula, como porcentaje de todos los procedimientos valvulares en 2001 frente a 2010. *IDAC,* injerto de derivación arterial coronaria; *Pulmonar*, procedimiento en la válvula pulmonar; *RepVM,* reparación de la válvula mitral; *SustVM,* sustitución de la válvula mitral; *SuVA,* sustitución de la válvula aórtica; *Tricúspide,* procedimiento en la válvula tricúspide. *(Tomado de Society of Thoracic Surgery Database. 2010 Executive Summary. Disponible en www.sts.org.)*

obtenida mediante cateterismo solo en los casos dudosos. En un estudio contemporáneo se resaltó el riesgo real de embolia derivado de intentar atravesar una válvula estenótica y se defendió el abordaje selectivo.[11]

OTROS ESTUDIOS PREOPERATORIOS

Aunque la ecocardiografía sigue siendo el pilar del estudio preoperatorio, la resonancia magnética (RM) proporciona datos anatómicos y fisiológicos excelentes en los pacientes con enfermedad valvular. Sin embargo, aún no se han establecido las indicaciones específicas para su uso en esta indicación. Otros estudios de imagen pueden estar indicados en situaciones clínicas específicas. La tomografía computarizada (TC) o la RM de la cabeza son útiles en pacientes con accidente cerebrovascular (ACV) previo, o para descartar aneurismas micóticos en pacientes con endocarditis. La ecografía carotídea se realiza en el preoperatorio cuando se sospecha una estenosis a ese nivel, y la TC de tórax puede usarse para determinar con mayor precisión la relación entre el corazón y las estructuras de la pared torácica a la hora de programar cirugías mínimamente invasivas.

La monitorización con Holter es útil en pacientes con sospecha de arritmia auricular, ya que ayuda a determinar si es necesario valorar la cirugía de la arritmia simultáneamente. Si está indicado, normalmente se realiza un estudio electrofisiológico formal de las arritmias ventriculares en el postoperatorio porque su sustrato puede alterarse durante la intervención quirúrgica.

Cuando la disnea es el síntoma principal, puede ser difícil determinar la contribución relativa del corazón y el pulmón a los síntomas y el grado en que la corrección de la lesión cardíaca mejorará el cuadro. Las pruebas funcionales pulmonares ayudan a aclarar la diferencia y permitirán al médico crear expectativas realistas ante la cirugía.

TRATAMIENTO MÉDICO

Si el paciente acude solicitando atención médica urgente con SuVA por una insuficiencia aórtica aguda secundaria a una endocarditis o para una reparación de la VM programada correctamente, se debe plantear la posibilidad de optimizar la situación médica en el preoperatorio. Este tipo de iniciativas puede facilitar significativamente el tratamiento intraoperatorio y mejorar los resultados postoperatorios, en especial en pacientes de riesgo alto. El tiempo de espera mientras se prepara el quirófano puede utilizarse para estabilizar la hemodinámica con fármacos inótropos y una bomba con balón intraaórtico, si no están contraindicados, incluso en las condiciones más urgentes, por ejemplo, un paciente en shock con insuficiencia mitral (IMi) aguda por rotura de un músculo papilar.

En situaciones menos urgentes se hará todo lo posible para optimizar el estado del paciente para la cirugía, estando atentos para no perder la oportunidad de intervenir por hacer que el paciente sea «perfecto». Los pacientes ambulatorios o ingresados con insuficiencia cardíaca descompensada se pueden beneficiar de una diuresis intensiva y del ajuste de otros medicamentos para el estado cardíaco. Los ancianos o debilitados pueden beneficiarse de la fisioterapia preoperatoria o del soporte nutricional. Las iniciativas que tienen como objetivo mejorar el control de la frecuencia cardíaca o incluso lograr la cardioversión pueden estar indicadas en pacientes con arritmias supraventriculares, incluida la fibrilación auricular (FA). También son útiles los programas de abandono del hábito tabáquico o la rehabilitación pulmonar formal. Los pacientes en hemodiálisis están ingresados a menudo varios días en el preoperatorio para someterse a algunas sesiones más intensivas de diálisis. Los que reciben warfarina deben interrumpir este tratamiento durante al menos 4 o 5 días antes de la cirugía y los que tienen indicaciones sólidas para la anticoagulación ingresan para recibir heparina

intravenosa (i.v.) o reciben heparina de bajo peso molecular (HBPM) como pacientes ambulatorios. Por otro lado, la práctica actual recomienda continuar administrando ácido acetilsalicílico a los pacientes quirúrgicos con cardiopatía isquémica.

La optimización preoperatoria de pacientes de riesgo alto sometidos a cirugía de la VM puede ser especialmente importante, sobre todo en los que tienen hipertensión pulmonar y disfunción ventricular significativas. El tratamiento médico que reduzca las presiones en AP en el preoperatorio puede mejorar los resultados quirúrgicos.[12]

Abordajes quirúrgicos

ESTERNOTOMÍA MEDIANA

La esternotomía mediana sigue siendo el abordaje principal para la mayoría de los pacientes sometidos a cirugía valvular y es el único abordaje viable para los pacientes que reciben, además, un injerto de derivación, ya que permite el acceso directo a todas las estructuras cardiovasculares importantes y la exposición de la válvula es excelente. Por el contrario, puede realizarse una esternotomía total a través de una incisión cutánea bastante limitada (de 12 a 18 cm) en pacientes con hábito corporal favorable que desean un resultado estético mejor. Después de la pericardiotomía se inspeccionan el corazón y los grandes vasos y cada vez es más frecuente estudiar la aorta ascendente con una ecografía epiaórtica para descartar la existencia de placas o ateromas significativos que pudieran alterar las técnicas de canulación o pinzamiento aórtico.

ABORDAJES MÍNIMAMENTE INVASIVOS

En el último decenio los cirujanos han explorado incisiones alternativas para acceder a las válvulas cardíacas, con el objetivo de reducir la invasividad de la cirugía y también para obtener un resultado estético mejor. Las incisiones principales (fig. 46-2) miden normalmente 5 o 10 cm y consisten en minitoracotomías (anterior, lateral y axilar) y esternotomías parciales (superior e inferior). Los abordajes se clasifican como *accesos directos, asistidos mediante videoscopia* o *robótica.* Con los abordajes de acceso directo la manipulación quirúrgica se realiza bajo visión directa a través de la incisión principal. La canulación para la circulación extracorpórea puede realizarse centralmente, a través de esta incisión, o desde la periferia. La cirugía videoscópica de la VM se realiza a través de una incisión pequeña de trabajo y uno o más accesos adicionales para endoscopia, mientras que la canulación para la circulación extracorpórea se realiza habitualmente mediante accesos periféricos. La válvula se visualiza en el monitor y los tejidos se manipulan utilizando instrumental endoscópico especializado. La cirugía robótica de la VM es parecida, pero los medios de imagen y los instrumentos se integran en un dispositivo quirúrgico robótico (Da Vinci Surgical System) manipulado por control remoto desde una consola independiente. Algunos cirujanos han utilizado esta tecnología para realizar una cirugía de la VM verdaderamente endoscópica.

La principal ventaja de los abordajes mínimamente invasivos es mejorar el resultado estético. Otras posibles ventajas son el menor dolor, debido a la menor retracción de los tejidos, una duración menor de la hospitalización y menos hemorragia como consecuencia de la disección más pequeña. Todos los abordajes mínimamente invasivos dejan al menos una parte del esternón intacta, de manera que se conserva la integridad de la pared torácica y, posiblemente, la dehiscencia de la herida sea menor, igual que la morbilidad respiratoria. Los abordajes mínimamente invasivos son técnicamente más exigentes, requieren una habilidad quirúrgica mayor y suponen unos problemas quirúrgicos únicos como consecuencia de que se obtiene menos información táctil, se modifican las técnicas de canulación y la protección del miocardio y la eliminación del aire representan dificultades adicionales. Hay una curva de aprendizaje y, en general, se tarda más tiempo en realizar el procedimiento, pero con la formación y la experiencia adecuadas, la cirugía valvular mínimamente invasiva puede llevarse a cabo con resultados comparables o mejores que los obtenidos con técnicas convencionales.

La SuVA mínimamente invasiva a través de una esternotomía superior parcial es ahora una técnica muy utilizada y se ha convertido en el abordaje estándar para la SuVA aislada en muchos centros. Aunque los datos publicados apoyan la seguridad y la eficacia de este abordaje, se discute si ofrece alguna ventaja clínica real, además de la ventaja estética.[13-16] La cirugía de la VM mediante videoscopia y robótica se realiza principalmente en centros especializados. También en este caso, los datos publicados apoyan la seguridad y la eficacia de estos abordajes pero no se ha demostrado que sean mejores en función de los criterios de valoración clínica objetivos.[17,18]

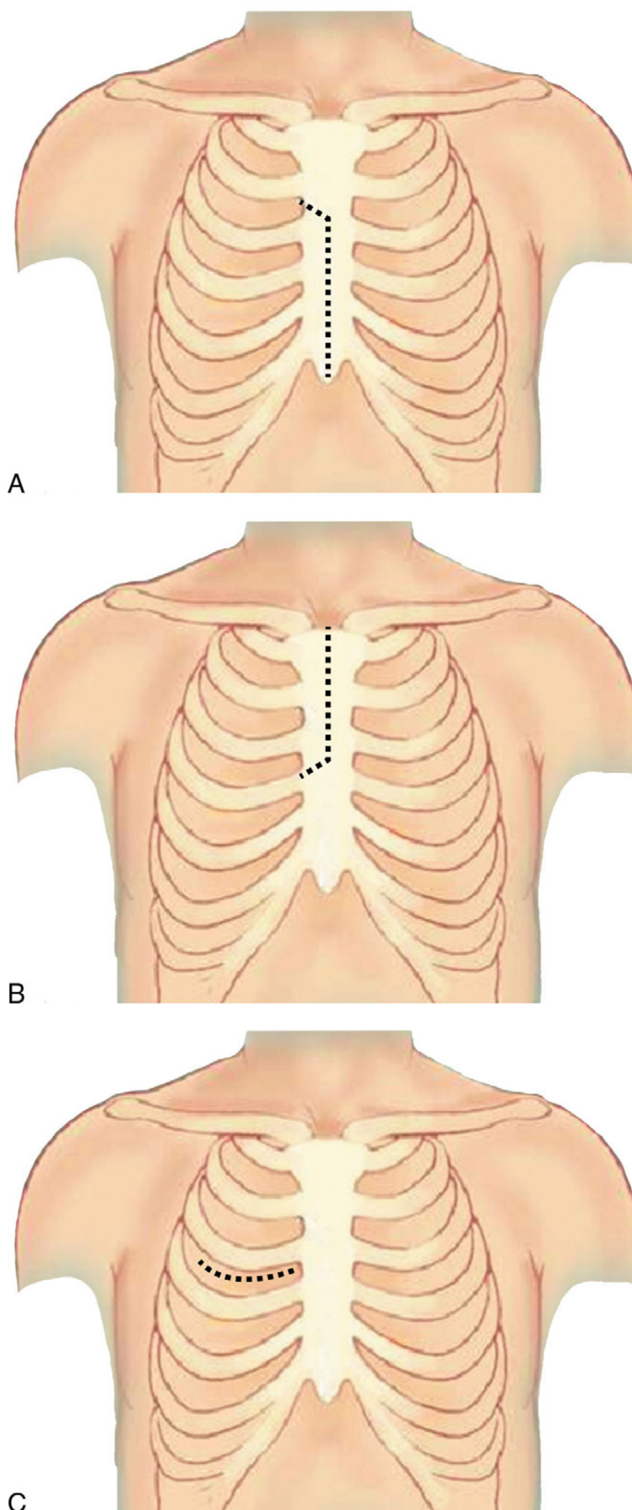


FIGURA 46-2 Incisiones para la cirugía valvular mínimamente invasiva. **A.** Esternotomía media parcial. **B.** Esternotomía superior parcial. **C.** Minitoracotomía derecha.

Prótesis

Las prótesis valvulares existentes actualmente son el producto de casi medio siglo de investigación ingeniera, bioquímica y clínica y han sido diseñadas para aportar el máximo de rendimiento hemodinámico y durabilidad, y para no provocar complicaciones. A pesar de todo, es posible que nunca encontremos el «santo grial» de la prótesis valvular

perfecta (que no provoque obstrucción al flujo o insuficiencia, que dure el resto de la vida del paciente y que no presente complicaciones significativas). De hecho, es probable que médicos y pacientes tengan que enfrentarse siempre a la necesidad de valorar los pros y contras de cada prótesis. Las prótesis aprobadas actualmente por la Food and Drug Administration (FDA) y las ventajas e inconvenientes relativos de cada clase de prótesis se resumen en las tablas 46-2 y 46-3. En la figura 46-3 se muestran algunas de las válvulas más utilizadas y los dispositivos para anuloplastia se describen más adelante, junto a la reparación de la VM.

Las características principales que diferencian la prótesis valvular son su perfil hemodinámico y la incidencia de complicaciones relacionadas con la válvula. Un grupo de consenso de la Society of Thoracic Surgery (STS) y la American Association of Thoracic Surgery (AATS) publicó en 1996 las definiciones estándar y las directrices para comunicar las complicaciones relacionadas con las válvulas.[2] Para ello, se definieron seis episodios específicos no mortales relacionados con las válvulas: 1) degeneración estructural de la válvula; 2) degeneración no estructural de la válvula; 3) trombosis valvular; 4) embolia; 5) hemorragia, y 6) endocarditis valvular operada (cuadro 46-1). Las complicaciones relacionadas con el tiempo se describen normalmente como tasas linealizadas (trombosis, embolia, hemorragia) o utilizando métodos actuariales (degeneración valvular estructural o endocarditis). A medida que más ancianos se fueron sometiendo a una cirugía valvular fue haciéndose evidente que los métodos actuariales pueden sobreestimar esas tasas, ya que no se excluyen los pacientes fallecidos por otras causas. La información en forma de supervivencia actual basada en el método de incidencia acumulada de Grunkemeier se ha hecho más popular porque es más relevante para la toma de decisiones clínicas.[19-21]

TABLA 46-2 Prótesis de válvulas cardíacas aprobadas por la FDA y comercializadas en EE. UU.

TIPO	NOMBRE	FABRICANTE	AÑO DE APROBACIÓN	Tamaño (intervalo, mm) AÓRTICA	MITRAL	MODELO
Válvulas mecánicas						
De bola enjaulada	Starr-Edwards	Edwards Lifesciences	1966	21-31		Retirada en 2007
Monodisco	Medtronic Hall	Medtronic	1977	20-31	23-33	Retirada en 2010
Bivalva	St. Jude Medical	St. Jude Medical	1977	17-31	17-33	Standard, Masters HP, Regent
	CarboMedics	Sorin Group	1993	16-31	16-33	Standard, Reduced, Optiform, Tofat
	On-X	On-X Life Technologies	2001	19-29	23-33	Standard, Conform-X
	Open Pivot	Medtronic	2000	16-31	16-33	Standard, AP, AP360
Válvulas biológicas						
Porcina con soporte	Carpentier-Edwards	Edwards Lifesciences	1975	19-31	25-35	Standard, SAV, Duraflex
	Hancock I	Medtronic	1989	21-29	25-33	Standard, II Ultra
	Hancock II	Medtronic	1999	21-29	25-33	
	Mosaic	Medtronic	2000	19-29	25-33	Standard, Ultra
	Biocor	St. Jude Medical	2005	19-29	25-35	Standard, Supra
	Epic	St. Jude Medical	2007	19-29	27-33	
Bovina, de pericardio, con soporte	Carpentier-Edwards PERIMOUNT	Edwards Lifesciences	1991 (A) 2000 (M)	19-29	25-33	Standard, Theon, Plus, Magna, Magna Ease
Porcina, sin soporte	Freestyle	Medtronic	1997	19-29	NA	
	Prima Plus	Edwards Lifesciences	2001	21-29	NA	
	Toronto SPV	St. Jude Medical	1997	21-29	NA	
Equina, de pericardio, sin soporte	3F	Medtronic	2008	21-29	NA	
Homoinjerto aórtico		CrioLife, LifeNet	NA	Variable	Variable	
Dispositivos para anuloplastia						
Completa						
Rígidos/semirrígidos	Carpentier-Edwards Classic	Edwards Lifesciences	1968	26-40	26-40	Modelos mitral y tricúspide diferentes
	Carpentier-Edwards Physio	Edwards Lifesciences	1993	24-40		
	CarboMedics AnnuloFlo	Sorin Group	1997	26-30		
	Seguin	St. Jude Medical	1997	24-40		
	Edwards MC3	Edwards Lifesciences	2002		26-36	Tricúspide solo
	Carpentier-McCarthy-Adams IMR ETlogix	Edwards Lifesciences	2003	24-34		
	Geoform	Edwards Lifesciences	2003	26-32		
Flexible	Duran	Medtronic	1989	25-35	*	
	CarboMedics AnnuloFlex	Sorin Group	1999	26-30		
	Tailor	St. Jude Medical	2000	25-35		
Parcial						
Rígida/semirrígida	Colvin-Galloway Future	Medtronic	2001	26-38		
Flexible	Cosgrove-Edwards	Edwards Lifesciences	1993	26-38	*	
	Duran	Medtronic	1989	25-35		El anillo completo puede convertirse en banda parcial si se escinde el segmento anterior
	CarboMedics AnnuloFlex	Sorin Group	1999	26-30		
	Tailor	St. Jude Medical	2000	25-35		

A, aórtica; *FDA*, Food and Drug Administration; *M*, mitral; *NA*, no aplicable.

TABLA 46-3 Características de las prótesis valvulares

	MECÁNICAS	XENOINJERTO CON SOPORTE	XENOINJERTO SIN SOPORTE	HOMOINJERTO	AUTOINJERTO
Necesidad de anticoagulación	+	++	+++	+++	+++
Ausencia de tromboembolia	+	++	¿+++?	+++	+++
Durabilidad	+++	++	++?	++	+++
Facilidad de la operación	+++	+++	++	++	+
Rendimiento hemodinámico	++	+	+++	+++	+++
Resistencia a la infección	+	+	¿++?	+++	+++
Ruido	++	+++	+++	+++	+++

Cuantas más cruces, mayor es la ventaja relativa de ese tipo de válvula. La interrogación indica que el beneficio es controvertido o dudoso.

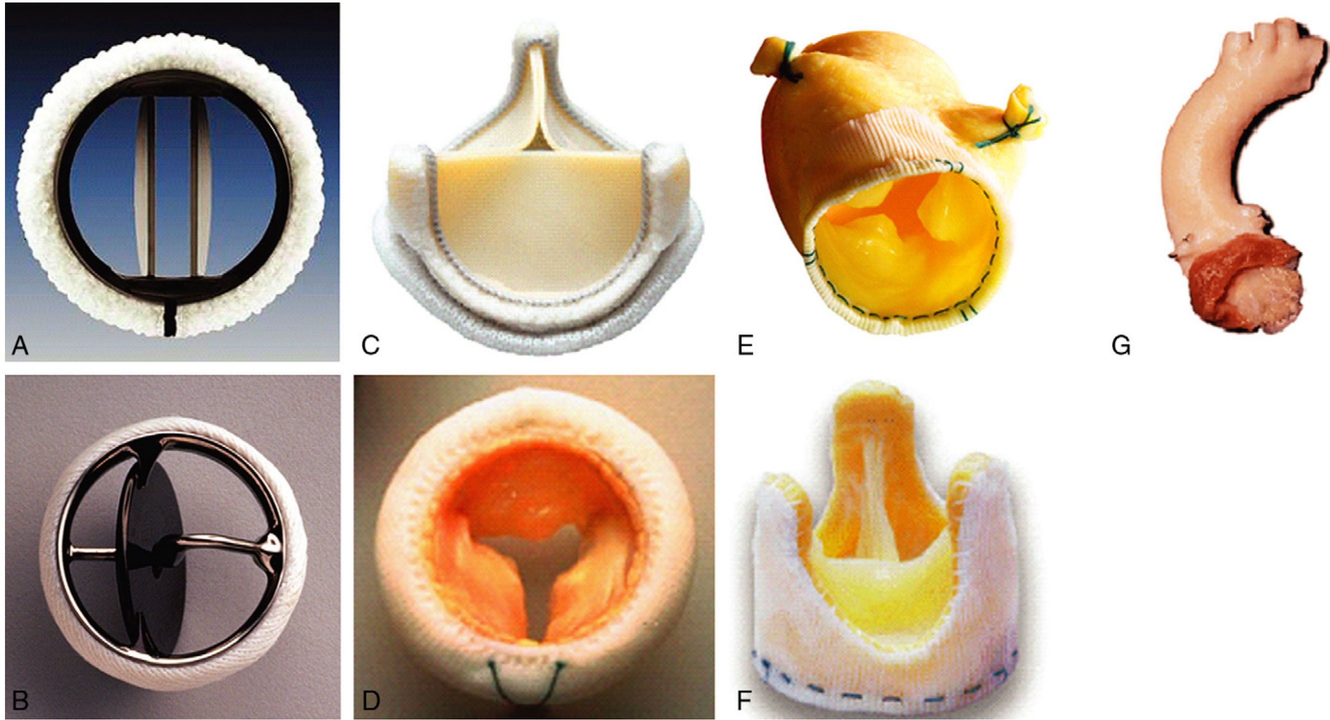


FIGURA 46-3 Prótesis valvulares. **A.** Válvula mecánica bivalva St. Jude Medical. **B.** Válvula mecánica monodisco Medtronic-Hall. **C.** Bioprótesis aórtica de pericardio bovino con soporte Magna de Carpentier-Edwards. **D.** Bioprótesis mitral porcina con soporte Mosaic de Medtronic. **E.** Bioprótesis de raíz completa porcina sin soporte Freestyle de Medtronic. **F.** Bioprótesis subcoronaria porcina sin soporte Toronto-SPV de St. Jude Medical. **G.** Homoinjerto aórtico.

Cuadro 46-1 Definición de las complicaciones relacionadas con las válvulas

Deterioro estructural de la válvula: cualquier cambio que se produzca en la función de una válvula operada como consecuencia de una anomalía intrínseca de la válvula que provoque estenosis o insuficiencia, excluyéndose la infección o la trombosis, por ejemplo por desgarro, calcificación o desgarro de una valva.

Disfunción no estructural: cualquier anomalía que da lugar a estenosis o insuficiencia en la válvula operada que no sea intrínseca a la propia válvula, excluyéndose la trombosis y la infección, por ejemplo por sobrecrecimiento del tejido de granulación, fugas paravalvulares, tamaño o posición inadecuados, fuga u obstrucción residual y anomalía hemolítica clínicamente importante.

Trombosis valvular: cualquier trombo, en ausencia de infección, que se inserta en o cerca de una válvula operada que ocluye parte de la ruta del flujo sanguíneo o que interfiere con función valvular.

Embolia: cualquier episodio de embolia que se produce en ausencia de infección después del período perioperatorio inmediato. El episodio neurológico incluye cualquier defecto neurológico nuevo, temporal o permanente, focal o global. Un episodio de embolia periférica produce síntomas por la obstrucción completa o parcial de una arteria periférica. En general, se excluyen los defectos neurológicos y el infarto de miocardio que aparecen en el período postoperatorio inmediato.

Episodio de hemorragia: cualquier episodio de hemorragia mayor interna o externa que causa la muerte, hospitalización o un daño permanente o que requiere una transfusión, con independencia de si se están administrando anticoagulantes o antiagregantes.

Endocarditis de una válvula operada: cualquier infección que afecte a una válvula operada, siguiendo los criterios clínicos habituales. En esta categoría se incluye la morbilidad asociada a la infección activa (como la trombosis valvular, la embolia trombótica, el episodio de hemorragia o la fuga paravalvular), no en otras categorías de morbilidad.

VÁLVULAS MECÁNICAS

Las válvulas mecánicas se caracterizan en general por su hemodinámica aceptable, una durabilidad excelente y la facilidad de implantación. Estos beneficios deben valorarse frente a la necesidad de una anticoagulación moderada durante el resto de la vida y, en ocasiones, los problemas del ruido que produce la válvula. Han ido perdiendo progresivamente su posición dominante en el último decenio, al mejorarse las bioprótesis y mejorar los procedimientos de reparación de la VM.

Las válvulas mecánicas son de tres tipos: 1) de bola enjaulada; 2) monodisco, y 3) bivalvas. La válvula de Starr-Edwards, que consiste en una bola de Silastic dentro de una jaula de titanio, se mantuvo en el mercado sin modificaciones importantes durante casi 40 años hasta que se retiró en 2007. A pesar de una historia notable y una durabilidad excelente, ahora se utiliza ya en pocas ocasiones porque se ha visto sobrepasada por las válvulas mecánicas con perfiles tromboembólicos y hemodinámicos mejores. En la válvula monodisco (como la de Medtronic-Hall), introducida en 1977 y retirada en 2010, la bola se reemplaza por un disco plano que se inclina al abrirse apoyándose en las guías de retención durante la sístole, aumentando el flujo central y mejorando la hemodinámica y la resistencia a la trombosis. La válvula mecánica de St. Jude, introducida

TABLA 46-4 Tasas combinadas de episodios y razón de riesgos instantáneos de la comparación de las tasas de episodios

		Tasas combinadas de episodios		*Solo la válvula en el modelo*	
EPISODIO	**VÁLVULA**	**TASA (%/AÑO)**	**VALOR DE *P****	**HR†**	**IC AL 95%**
Posición aórtica					
Tromboembolia	St. Jude	1,58	< 0,001	1,06	0,68-1,66
	CarboMedics	1,59	< 0,001		
Trombosis valvular	St. Jude	0,14	0,005	0,16	0,05-0,56
	CarboMedics	0,02	0,777		
Hemorragia	St. Jude	1,32	< 0,001	1,06	0,66-1,7
	CarboMedics	1,45	< 0,001		
Posición mitral					
Tromboembolia	St. Jude	2,45	< 0,001	0,72	0,38-1,38
	CarboMedics	1,95	< 0,001		
Trombosis valvular	St. Jude	0,17	0,111	1,94	0,98-3,84
	CarboMedics	0,33	0,03		
Hemorragia	St. Jude	1,26	< 0,001	1,1	0,6-2
	CarboMedics	1,41	< 0,001		

*Evaluación de la heterogeneidad entre las series.
†Efectos de la válvula de CarboMedics en el modelo para la válvula.
HR, razón de riesgo instantáneo; *IC,* intervalo de confianza.

también en 1977, fue la primera válvula bivalva. Con más de 1 millón de implantes, sigue siendo la prótesis valvular más popular del mundo. Se fabrica con carbono pirolítico y cada valva rota sobre un límite fijado dentro de unos pivotes situados en la superficie interior del anillo. Muchas otras empresas comercializan válvulas bivalva de carbono pirolítico parecidas, que aportan algunas ventajas respecto a la pureza del carbono (On-X), el diseño de los pivotes (Medtronic Open Pivot) y la localización supraanular de las valvas y los pivotes (CarboMedics).

En muchos estudios a largo plazo se ha evaluado el rendimiento absoluto y relativo de las válvulas mecánicas que se comercializan actualmente y se han publicado ya algunos resultados principales. La incidencia de degeneración valvular estructural de las válvulas mecánicas que se comercializan actualmente es muy baja. Las tasas anuales linealizadas (episodios por pacientes-año) de tromboembolia (0,5 a 4%), trombosis (0 a 0,5%) y complicaciones hemorrágicas mayores (0,5 a 4%) varían ampliamente en cada estudio y son mayores en las válvulas en posición mitral en comparación con las situadas en posición aórtica. La incidencia de reintervenciones como consecuencia de endocarditis, trombosis o disfunción no estructural (p. ej., por el sobrecrecimiento del tejido de granulación, endocarditis y fuga perivalvular) es baja, pero definida (5 a 10% a los 15-20 años).

Grunkemeier y Wu[21] realizaron un metaanálisis sobre las tasas de complicaciones de las dos válvulas mecánicas más populares, las de St. Jude y CarboMedics, y encontraron tasas parecidas de tromboembolia (1,6% para la posición aórtica y 2 a 2,5% para la mitral) y hemorragia (1,5% para la aórtica, 1,3 a 1,4% para la mitral). La válvula CarboMedics tuvo una tasa de trombosis más baja en la posición aórtica (0,02 frente a 0,15%), pero mayor en la posición mitral (0,33 frente a 0,17%; tabla 46-4, fig. 46-4). En varios estudios retrospectivos se apuntó una tasa de complicaciones a largo plazo algo mayor con la válvula Medtronic-Hall en comparación con las válvulas bivalvas,[22,23] aunque en un estudio aleatorizado de pequeño tamaño no se pudo detectar ninguna diferencia.[24] Los datos sobre las válvulas más modernas también son comparables, pero hasta la fecha no disponemos de datos irrefutables que apoyen su superioridad. El índice internacional normalizado (INR) objetivo que se recomienda para las válvulas bivalvas y Medtronic-Hall es de 2 a 3 en la posición aórtica y de 2,5 a 3,5 en la posición mitral. Se recomienda administrar ácido acetilsalicílico en dosis bajas (75 a 100 mg) en todos los pacientes con válvulas cardíacas mecánicas.[10] Asimismo, se considerará utilizar una anticoagulación más intensiva y añadir ácido acetilsalicílico en dosis plenas en pacientes con un riesgo mayor de tromboembolia, como los que tienen FA, una tromboembolia previa, estados hipercoagulables o disfunción del VI. Asimismo, se recomienda usar clopidogrel en pacientes que no pueden tomar ácido acetilsalicílico y en los que hayan tenido episodios de tromboembolia con anticoagulación de mayor intensidad. Algunos autores han manifestado un interés significativo en las alternativas a la anticoagulación con warfarina, como el nuevo inhibidor directo de la trombina por vía oral, dabigatrán, los nuevos inhibidores del factor Xa y el tratamiento antiagregante dual con ácido acetilsalicílico y clopidogrel en las VA. Actualmente, se está investigando la válvula On-X en un estudio aleatorizado en el que se compara la anticoagulación estándar con la anticoagulación de intensidad menor para la sustitución de la válvula mitral (SuVM) y la SuVA de riesgo alto. En este estudio también se está evaluando el tratamiento con ácido acetilsalicílico más clopidogrel en pacientes con SuVa de riesgo bajo. Hasta la fecha, no disponemos de datos de calidad que determinen si estas alternativas a la anticoagulación completa con warfarina son seguras y eficaces.

XENOINJERTOS CON SOPORTE

Carpentier y Hancock desarrollaron la primera bioprótesis de xenoinjerto en 1969, que consistía en un soporte rígido o semirrígido cubierto de tejido en la cual se insertan los velos de una válvula aórtica porcina. Más tarde, se utilizaron velos creados a partir de pericardio bovino en una estructura de soporte parecida. El punto clave de su desarrollo fue la introducción de la fijación con glutaraldehído. Este tratamiento aumenta la durabilidad del tejido del xenoinjerto y disminuye su antigenicidad al crear una estructura con fibras de colágeno reticuladas y eliminar las células viables. No obstante, pronto fue evidente que el tendón de Aquiles de la fijación con glutaraldehído fue su calcificación posterior, que es una vía común final para la degeneración valvular estructural de la mayoría de las bioprótesis. Además de perderse la movilidad del velo, las áreas de calcificación se convierten en puntos de tensión que pueden provocar desgarros en los velos. La investigación exhaustiva llevada a cabo durante las últimas 3 décadas ha dado como fruto mejores técnicas para la conservación de los tejidos. Las técnicas de fijación con presión baja o cero combinadas con el tratamiento antimineralización han dado paso a mejoras significativas en la durabilidad de las bioprótesis y a un cambio espectacular sustituyendo en el último decenio las prótesis mecánicas y reduciendo el umbral de la edad para implantar bioprótesis.

El xenoinjerto con soporte más utilizado en EE. UU. es la válvula de pericardio Carpentier-Edwards PERIMOUNT. La actualización de su diseño, la válvula Magna, tiene como objetivo mejorar la hemodinámica a través de un diseño supraanular verdadero. Las válvulas porcinas con soporte que se comercializan actualmente en EE. UU. comprenden versiones de la válvula porcina Carpentier-Edwards, las válvulas Hancock (I, II y MO) y Mosaic y las válvulas aprobadas más recientemente, Biocor y MitroFlow. Los datos de durabilidad se comentan por separado para las prótesis de las válvulas aórtica y mitral.

XENOINJERTOS SIN SOPORTE

Las bioprótesis de xenoinjertos sin soporte se desarrollaron para simular una hemodinámica casi nativa de homoinjertos y autoinjertos, a la vez que se mantiene la facilidad de uso y la comodidad de utilizar una bioprótesis con soporte lista para su uso. La eliminación del soporte permite insertar una válvula más grande, pero a la vez aumenta la complejidad de la cirugía. Las válvulas sin soporte pueden insertarse

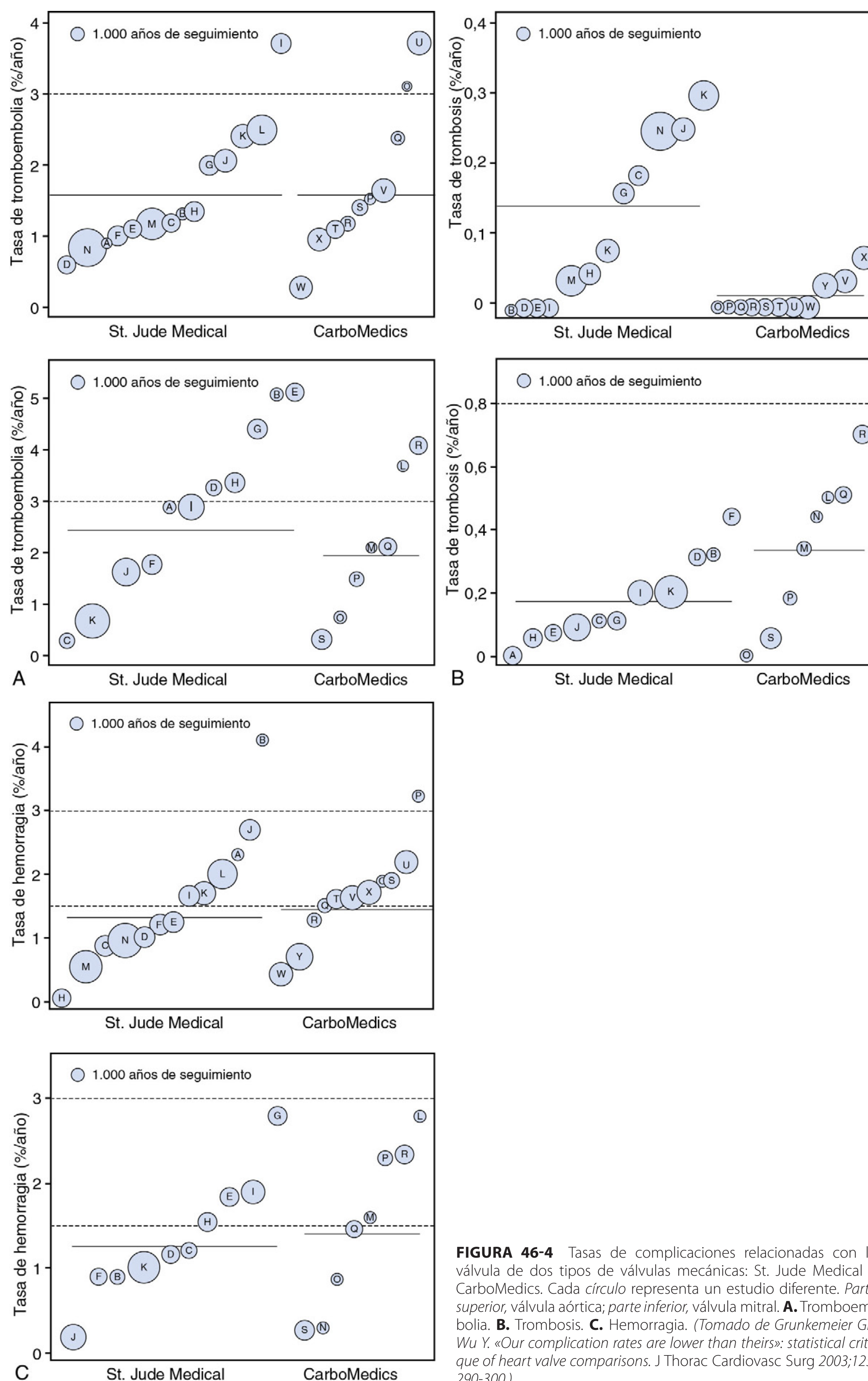


FIGURA 46-4 Tasas de complicaciones relacionadas con la válvula de dos tipos de válvulas mecánicas: St. Jude Medical y CarboMedics. Cada *círculo* representa un estudio diferente. *Parte superior,* válvula aórtica; *parte inferior,* válvula mitral. **A.** Tromboembolia. **B.** Trombosis. **C.** Hemorragia. *(Tomado de Grunkemeier GL, Wu Y. «Our complication rates are lower than theirs»: statistical critique of heart valve comparisons.* J Thorac Cardiovasc Surg *2003;125: 290-300.)*

mediante alguna de varias técnicas. En una implantación subcoronaria, la válvula se asienta dentro de la raíz aórtica nativa. Para ello, normalmente se requieren dos líneas de sutura: una línea de sutura proximal en el anillo y otra distal para asegurar la válvula y las comisuras a los senos de Valsalva. La técnica de semirraíz o raíz completa implica reemplazar parte de la raíz aórtica del paciente con la bioprótesis. La técnica de la raíz completa requiere habitualmente la reimplantación coronaria. Sea cual sea la técnica utilizada, la implantación de una válvula sin soporte es técnicamente más problemática que la de una válvula con soporte. Una vez implantadas, las válvulas sin soporte tienen un perfil hemodinámico excelente y algunos datos indican que favorecen una regresión mayor de la hipertrofia VI.[25,26] La adopción de las válvulas sin soporte desde su introducción a comienzos de los años noventa se ha visto limitada por los problemas técnicos y la ausencia de datos que demuestren una ventaja con respecto a los criterios de valoración objetivos. Aunque algunos centros han adoptado las válvulas sin soporte como su válvula de elección en la posición aórtica, la mayoría limitan su uso a las indicaciones específicas, como un anillo aórtico pequeño o enfermedad de la raíz.

Actualmente, se comercializan en EE. UU. cuatro válvulas sin soporte aórticas. Las válvulas Medtronic Freestyle y Edwards Prima Plus se comercializan como raíz aórtica porcina completa con las coronarias ligadas y un tejido que cubre el anillo. Se pueden usar para la sustitución de toda la raíz, o se pueden recortar para la implantación subcoronaria. La Toronto Stentless SPV se ha diseñado solo para implantación subcoronaria. La válvula Medtronic 3F (antes llamada ATS Medical) es una válvula de pericardio equino que solo requiere el suturado de las comisuras a la pared aórtica, con lo que se evita una segunda línea de sutura.

HOMOINJERTOS

Las válvulas de homoinjerto se han usado en la posición aórtica desde comienzos de los años sesenta, después de los trabajos pioneros de Ross y Barrett-Boyes. Algunas de las primeras técnicas de conservación utilizadas se han cambiado por otras de crioconservación. Los homoinjertos comparten muchas de las ventajas que ofrecen las válvulas sin soporte, incluida una hemodinámica excelente, y también pueden usarse como implantes de raíz completa o subcoronarios. Como parecen ofrecer una resistencia mayor a la infección, se utilizan habitualmente en caso de endocarditis. Las limitaciones principales de los homoinjertos han sido su disponibilidad y las necesidades que impone su conservación, pero su uso parece estar en declive: según datos recientes, su durabilidad no es significativamente mejor que la de las bioprótesis modernas.[27] Los homoinjertos tienden a calcificarse a medida que fracasan, lo que dificulta la reintervención en pacientes que han recibido una sustitución de raíz completa.

Los intentos de emplear homoinjertos de VM no han tenido éxito,[28] al verse limitados por la geometría compleja de la VM y por su degeneración acelerada. La utilización cada vez mayor de la reparación valvular y las mejoras introducidas en las bioprótesis también han llevado a un menor interés por este abordaje.

Cuidados en el postoperatorio

Los cuidados en el postoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía valvular deben adaptarse a la situación específica de cada paciente. El período postoperatorio inmediato se centra en mantener el gasto cardíaco adecuado y vigilar la aparición de hemorragias. Muchos pacientes sometidos a una cirugía valvular, por no decir todos, son candidatos a seguir un protocolo de actuación rápida en el que la anestesia se diseña de tal forma que permite extubar entre 1 y 6 h tras la llegada a la unidad de cuidados intensivos (UCI), una vez lograda la estabilidad hemodinámica y la hemostasia.

La función ventricular disminuye en una proporción de pacientes cada vez mayor, por lo que no es poco frecuente que los pacientes lleguen a la UCI con soporte inótropo. En la mayoría de los casos, el soporte puede retirarse en las primeras 24 h, pero puede tardarse más cuando la función no es buena.

Cuando aparece, la hipertensión pulmonar debe tratarse con sumo cuidado para proteger el VD, que es el más difícil de proteger y, por lo tanto, es especialmente vulnerable al aturdimiento miocárdico. Se pueden emplear maniobras que eviten la hipoxia o la hipercarbia y el uso de α-agonistas, empleando, por el contrario, vasodilatadores pulmonares como milrinona o, en casos graves, óxido nítrico inhalado.

Los pacientes con hipertrofia importante y disfunción diastólica del VI deben recibir un control hemodinámico minucioso en el postoperatorio, ya que a menudo necesitarán una reposición intensiva del volumen y unas presiones de llenado intracardíacas mayores que las esperadas para mantener el volumen sistólico adecuado. Algún caso aislado con hipertrofia importante puede desarrollar una obstrucción dinámica en el tracto de salida, lo que se conoce como *ventrículo suicida*. Además de mantener una precarga adecuada, es necesario evitar los fármacos inótropos y se usarán vasoconstrictores periféricos cuando sea necesario para mantener la presión arterial sistémica. Si es necesario estimular con marcapasos, se prefiere la estimulación auriculoventricular porque la contracción auricular ofrece mayores beneficios al ventrículo hipertrofiado.

Los días siguientes de la hospitalización se centran normalmente en controlar la diuresis y el ritmo, reintroducir otros medicamentos cardíacos y no cardíacos, limpiar los pulmones, favorecer la movilización y controlar la anticoagulación. La incidencia de FA en el postoperatorio es mayor en pacientes valvulares que en pacientes coronarios.[29,30] Se han propuesto algunos regímenes profilácticos que comenzarían en el preoperatorio, pero no son muy utilizados. Cada centro emplea sus propios protocolos para la FA en el postoperatorio, pero en general incluyen β-bloqueantes, amiodarona, antagonistas del calcio y, con menor frecuencia, digoxina.[31,32] El bloqueo cardíaco transitorio no es infrecuente, por lo que la mayoría de los cirujanos implantarán electrodos de estimulación con marcapasos temporales en el momento de la cirugía. La mayoría de las veces, el problema remitirá a medida que se reduzca el edema y se corrija el desequilibrio electrolítico, pero otras veces se necesita implantar un marcapasos permanente antes del alta. Puede ser difícil determinar en qué momento se debe proceder así, pero es razonable esperar que aparezcan signos de recuperación del ritmo a los 5-7 días.

Todos los pacientes que reciben válvulas mecánicas, la mayoría de los que reciben VM y los que presentan FA son anticoagulados en el postoperatorio inmediato. La administración de warfarina comienza poco después de la cirugía y algunos cirujanos son reacios a utilizar heparina i.v. como puente por temor a la hemorragia y al taponamiento. Como mínimo, los pacientes con VM mecánicas deben considerarse como casos de riesgo alto de tromboembolia precoz y deben recibir heparina i.v. si el INR no se encuentra en el intervalo terapéutico pocos días después de la cirugía. En la mayoría de los centros aún se anticoagula en caso de reparación de la VM, si bien los que manejan un número elevado de pacientes prefieren ser más selectivos, empleando ácido acetilsalicílico solo en los más jóvenes y sanos con ritmo sinusal normal y una función ventricular buena. La anticoagulación de pacientes con bioprótesis aórticas representa otra área de controversia.[33-35] En una revisión se estableció que la mayoría de los pacientes no reciben anticoagulación en ausencia de otras indicaciones.[36]

El primer ecocardiograma en el postoperatorio se obtiene habitualmente antes del alta en los casos sometidos a reparación valvular o sustitución valvular sin soporte. Es importante enseñar al paciente la importancia de la profilaxis antibiótica y del tratamiento anticoagulante.

Cirugía de la válvula aórtica

Perspectiva general

La SuVA es la cirugía valvular más frecuente. Ha demostrado ser un tratamiento eficaz en todos los grupos de edad, incluidos los muy ancianos (> 90 años).[37] Las causas más frecuentes de la EA son la degeneración calcificada, la enfermedad reumática y las válvulas bicúspides congénitas. Por otro lado, las causas más frecuentes de insuficiencia aórtica pura son la ectasia del anillo aórtico y la dilatación asociada de la raíz aórtica, la endocarditis, la disección aórtica y la enfermedad reumática. Las indicaciones de la cirugía dependen tanto de la fisiopatología como de los síntomas. La elección de la prótesis puede ser difícil y depende de múltiples consideraciones relacionadas con la clínica y con el estilo de vida. Los resultados precoces y tardíos son bastante buenos en general, incluso en pacientes de riesgo alto.

Indicaciones

ESTENOSIS AÓRTICA/VALVULOPATÍA AÓRTICA MIXTA

Las indicaciones de la cirugía de la válvula aórtica en la EA pura y la enfermedad mixta están bastante bien establecidas[10] y se describen

con mayor detalle en el capítulo 45. Las indicaciones actuales de clase I comprenden la EA grave con síntomas o signos de disfunción del VI y la presencia de otra cirugía cardíaca simultáneamente. Asimismo, se recomienda la SuVA (clase IIa) en pacientes con EA moderada que reciben un IDAC u otra cirugía valvular para reducir el riesgo de una reintervención precoz por la progresión de la EA. La intervención en caso de EA leve al mismo tiempo que se realiza el IDAC es más controvertida, pero se ha indicado en pacientes que parecen tener un riesgo alto de progresión, como son los que presentan una calcificación significativa.[38-40] Otras indicaciones posibles de la SuVA, pero controvertidas, son los pacientes asintomáticos con función ventricular normal y EA grave (área valvular < 0,6 cm^2), pacientes con EA grave pero respuesta anómala a la prueba de esfuerzo (p. ej., hipotensión) y pacientes con factores de riesgo de progresión más rápida.

Los pacientes con función inadecuada del VI (fracción de eyección < 30%) con EA solicitan a menudo atención médica con gradientes relativamente bajos. Algunos datos recientes hacen pensar que los pacientes cuidadosamente seleccionados de este subgrupo se benefician de la cirugía.[41]

INSUFICIENCIA AÓRTICA

La propia evolución natural de la IA hace muy difícil establecer el momento adecuado para la cirugía de la válvula aórtica. Los pacientes pueden mantenerse relativamente asintomáticos hasta que el daño ventricular es muy importante. Las indicaciones de clase I consisten en IA sintomática grave e IA asintomática grave con disfunción del VI. La cirugía también se recomienda (clase IIa) en pacientes asintomáticos con VI con función normal pero con dilatación importante (dimensión telediastólica o telesistólica > 75 mm o > 55 mm, respectivamente). La IA grave, y probablemente también la moderada, debe corregirse en el momento del IDAC o de otra cirugía valvular.

Sustitución de la válvula aórtica

TÉCNICA QUIRÚRGICA

Los pasos a realizar para la SuVA son de sobra conocidos (fig. 46-5, *A*). La obtención rutinaria de un escáner de la aorta es cada vez más habitual antes de la canulación para la circulación extracorpórea, para la que normalmente se utilizan la aorta distal y la aurícula derecha. Se pinza la aorta y se protege el corazón con una solución hiperpotasémica para cardioplejía administrada por vía anterógrada en la raíz aórtica o el orificio coronario o por vía retrograda en el seno coronario, suplementada habitualmente con hipotermia sistémica o tópica ligera. El VI se ventila normalmente a través de la vena pulmonar superior derecha. Se practica una incisión en la zona proximal de la aorta y se inspecciona la válvula. Se procede al desbridamiento de la válvula y el anillo, que puede ser difícil cuando la calcificación es importante. Se debe prestar atención especial al eliminar todo el calcio dejando una cantidad adecuada del tejido anular y extraer todos los restos sueltos que pueden embolizar posteriormente. En ocasiones, el calcio se sigue acumulando hacia la pared aórtica ascendente y puede requerirse una endoarterectomía localizada.

Una vez desbridado por completo el anillo, se asegura la válvula con suturas. La técnica de la sutura (con parches o sin parches, puntos sueltos o continuos, con eversión o sin eversión, supraanular o intraanular) depende del cirujano, pero no varía significativamente entre los xenoinjertos con soporte y las válvulas mecánicas. La implantación subcoronaria de válvulas sin soporte, homoinjertos o incluso autoinjertos hace necesaria una segunda línea de suturas en el tracto de salida para asegurar la válvula en la pared aórtica. Lo habitual es seleccionar la válvula más grande que pueda implantarse cómodamente. Si el anillo es pequeño, el cirujano puede aumentar su tamaño con un parche para poder implantar una prótesis de mayor tamaño, o puede optar por emplear una válvula sin soporte.

La aortotomía se cierra con suturas, se extrae el aire del corazón y se retira el pinzamiento de la aorta. Se retira la circulación extracorpórea, se revierte el efecto de la heparina mediante protamina y se retiran las cánulas. Antes de cerrar el esternón se implantan los electrodos temporales epicárdicos para la estimulación con marcapasos y se dejan algunos drenajes en el tórax.

En presencia de enfermedad simultánea en la raíz aórtica (dilatación o calcificación), o cuando el cirujano prefiere implantar una prótesis sin soporte o un homoinjerto como raíz completa, se puede reemplazar

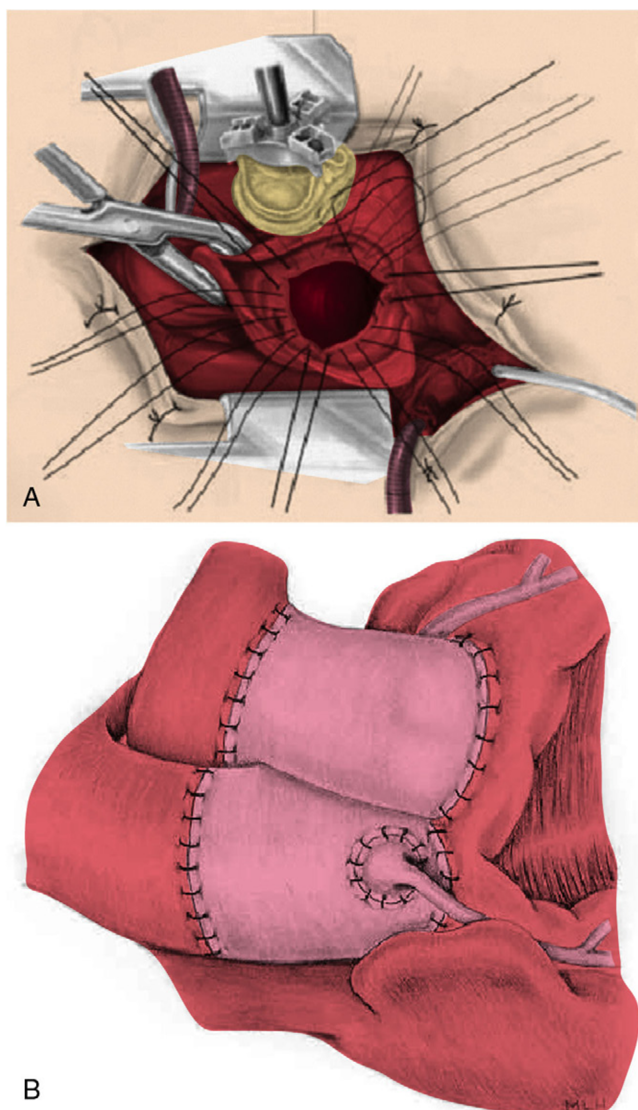


FIGURA 46-5 Técnica quirúrgica para la sustitución de la válvula aórtica. **A.** Xenoinjerto con soporte. **B.** Procedimiento de Ross (sustitución de la válvula aórtica con autoinjerto pulmonar). La válvula pulmonar y la raíz del paciente se translocan a la posición aórtica y se sustituyen con un homoinjerto. La figura muestra el procedimiento finalizado, tal como lo ve el cirujano situado de pie a la derecha del paciente. La cabeza del paciente está a la izquierda, y sus pies, a la derecha. En la parte inferior de la figura puede verse la confluencia de la vena cava superior y la orejuela de la aurícula derecha. Yendo hacia arriba, desde la derecha a la izquierda del paciente, se ve el autoinjerto pulmonar con la línea de sutura distal en la aorta ascendente y la línea de sutura proximal al anillo aórtico (la arteria coronaria derecha se ha reimplantado en botón, el botón de la coronaria izquierda es posterior y no se ve), así como el homoinjerto pulmonar con su línea de sutura distal a la confluencia de las arterias pulmonares y las arterias proximales y la línea de sutura proximal al tracto de salida del ventrículo derecho.

la raíz aórtica con reimplantación de las coronarias (procedimiento de Bentall). La aorta se reseca desde el anillo hasta la aorta ascendente o más distalmente si está indicado, y los orificios coronarios se preservan a modo de parches en botón. Se selecciona un conducto con válvula, una válvula mecánica o con soporte suturada a un injerto tubular de dacrón, una válvula sin soporte (raíz porcina) o un homoinjerto, que se suturarán proximal y distalmente al anillo y a la aorta, respectivamente. Los botones coronarios se suturan a los orificios creados en el conducto.

El autoinjerto pulmonar, o procedimiento de Ross, se realiza habitualmente como la sustitución de la raíz aórtica utilizando la válvula o la AP del propio paciente como prótesis (fig. 46-5, *B*). El procedimiento de implantación es parecido al de otras sustituciones de la raíz, excepto en que el anillo y la unión sinotubular se refuerzan a menudo con un material protésico para prevenir la dilatación tardía. Para reconstruir el tracto de salida del VD se emplea habitualmente un homoinjerto pulmonar.

ELECCIÓN DE LA PRÓTESIS

La selección de la prótesis más apropiada en un paciente sometido a una SuVA es una decisión complicada con consecuencias significativas a largo plazo para el paciente. Como se indica en la tabla 46-3, las prótesis existentes difieren significativamente con respecto a los parámetros clave, como la necesidad de anticoagulación, la ausencia de tromboembolia, la durabilidad, la facilidad de implantación, el rendimiento hemodinámico y la resistencia a la infección. Aunque existen directrices generales basadas en la edad de los pacientes, la elección final debe adaptarse a cada caso, tomando en consideración los múltiples factores implicados además de la edad, como son las enfermedades concomitantes, en especial las que afectan a la esperanza de vida, el estilo de vida y la actividad física en general, la experiencia del cirujano y, en último término, las preferencias generales del paciente.

El factor principal a tener en cuenta para la selección de la prótesis es la edad del paciente. Los ancianos tienen una esperanza de vida menor y tienden a ser físicamente menos activos. Por otro lado, las demandas a que se someten las prótesis son mayores en los pacientes más jóvenes, sobre todo en lo que respecta a su durabilidad y rendimiento hemodinámico. Hace tiempo que sabemos que la edad es el determinante principal de la calcificación de una bioprótesis y, por tanto, de su durabilidad. El seguimiento a largo plazo de la válvula de pericardio Carpentier-Edwards confirma la importante correlación entre la edad en el momento de la implantación y la probabilidad de explantación a los 15 años (fig. 46-6). El umbral de edad para una bioprótesis se ha situado tradicionalmente entre los 65 y 70 años y la probabilidad real de reintervención a lo largo de la vida por disfunción estructural de la válvula en una persona de 65 años es menor del 10%. Dada la durabilidad excelente de las bioprótesis modernas, es poco frecuente implantar una válvula mecánica en un paciente anciano. El hecho de que un paciente ya esté recibiendo warfarina para otra indicación, como la FA, no favorece necesariamente la utilización de una válvula mecánica porque convierte una indicación relativa para la anticoagulación de nivel bajo en una indicación absoluta de niveles superiores. Además, se descarta la opción de retirar la anticoagulación ante un episodio de hemorragia mayor e incluso la presencia de otra válvula mecánica no obliga a emplear una segunda válvula mecánica, debido a que el riesgo de complicaciones tanto tromboembólicas como hemorrágicas es mayor con dos válvulas mecánicas que con una.

La elección de la prótesis en pacientes menores de 65 años es más compleja y controvertida. Estos pacientes recibirían tradicionalmente una válvula mecánica, pero la mejoría de la durabilidad de las bioprótesis y el descenso del riesgo operatorio de la sustitución de una prótesis fracasada han hecho que aumente el número de pacientes menores de 65 años que reciben bioprótesis, incluso de cincuenta y tantos años o menos. Las mujeres en edad fértil representan un dilema particular y se elige a menudo una bioprótesis para evitar la warfarina, sabiendo que se enfrentarán al menos a una reintervención en el futuro.

Al eliminarse el soporte y la mayor parte del material protésico se permite implantar válvulas sin soporte (p. ej., Toronto SPV, Freestyle y Prima Plus) de mayor tamaño que el que sería posible en caso de un xenoinjerto con soporte. Las válvulas sin soporte más utilizadas miden de 25 a 29 mm, mientras que miden de 21 a 25 mm en la mayoría de los pacientes que reciben válvulas con soporte. Además, cuando se equiparan los tamaños se demuestra que los perfiles hemodinámicos de las válvulas sin soporte son mejores que las válvulas con soporte, en especial con tamaños más pequeños.[42] Estas diferencias son incluso mayores cuando se miden durante el ejercicio o con estrés farmacológico.[43] Estos beneficios hemodinámicos pueden justificar la utilización de válvulas sin soporte en los pacientes más jóvenes o más activos cuando se esté planteando utilizar una bioprótesis. No obstante, aún se discute si este beneficio hemodinámico se traduce en un beneficio clínico real. Aunque el seguimiento a 10 años con la válvula Freestyle es excelente,[44] la duración del mismo puede no ser la adecuada para demostrar una mejor durabilidad. Otros datos indican una regresión mejor de la masa del VI,[45,46] pero también se desconoce si este efecto se traduce en una mejoría de la supervivencia.[47,48] Algunos datos apuntan a menores complicaciones tromboembólicas.[49] A pesar de todo, aún no están bien definidas las indicaciones concretas de las válvulas sin soporte y en este momento su uso depende principalmente de las preferencias del cirujano.

La utilización de homoinjertos como sustitutos principales de la válvula aórtica ha disminuido en los últimos años. Al igual que las válvulas sin soporte, los homoinjertos ofrecen una hemodinámica excelente y son resistentes a la tromboembolia y la infección, aunque datos más recientes indican que su durabilidad no es significativamente mejor que la de los xenoinjertos con soporte. Sin una ventaja de durabilidad, es difícil justificar su uso rutinario dadas su disponibilidad escasa y las condiciones exigentes de conservación, aunque su resistencia a la infección los convierte en una opción excelente para los pacientes con endocarditis.

El autoinjerto pulmonar, o procedimiento de Ross, consiste en reemplazar la válvula aórtica por la válvula pulmonar del propio paciente, que a su vez se reemplaza con un homoinjerto o un xenoinjerto sin soporte. Las ventajas son una hemodinámica prácticamente igual a la nativa y una durabilidad excelente del autoinjerto, con los inconvenientes derivados de una complejidad técnica muy importante y de la necesidad de reintervención del homoinjerto. Según los datos del Ross Procedure International Registry, su ejecución alcanzó su popularidad máxima a mediados de los años noventa, pero ha ido disminuyendo desde entonces. En varios centros se siguen describiendo resultados excelentes,[50,51] si bien ahora se trata principalmente de un procedimiento empleado en pacientes pediátricos, en los que es importante preservar el potencial de crecimiento, y en adultos jóvenes de 20 a 30 años, para los que no existen alternativas mejores.

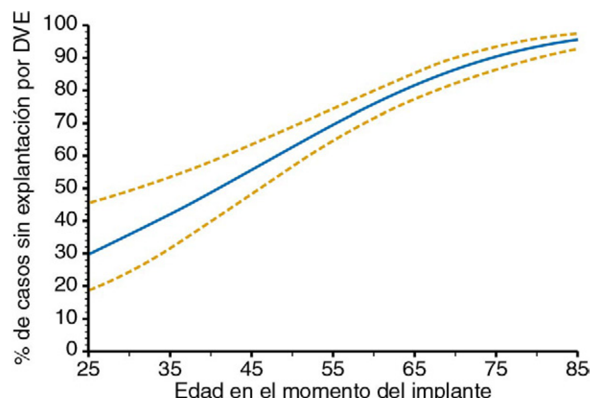


FIGURA 46-6 Dependencia de la edad de la degeneración valvular estructural *(DVE)* de la válvula de pericardio de Carpentier-Edwards en posición aórtica. *(Tomado de Banbury MK, Cosgrove DM III, White JA, et al. Age and valve size effect on the long-term durability of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis.* Ann Thorac Surg *2001;72:753-757.)*

DESEQUILIBRIO PACIENTE-PRÓTESIS

El tema del desequilibrio paciente-prótesis (DPP) sigue siendo motivo de un intenso debate. En términos estrictos, se define como una prótesis que es demasiado pequeña en relación con el tamaño del paciente y que, por lo tanto, causa una obstrucción residual al flujo a pesar de que funcione con normalidad. La medición más empleada es el índice del área efectiva del orificio (EOA), que se calcula dividiendo esta por la superficie corporal (SC). La incidencia de DPP depende del valor de corte utilizado. La DPP grave, definida como un índice de EOA menor de 0,65 cm^2/m^2, se presenta hasta en el 10% de los casos y la *DPP moderada* aparece hasta en el 70%.[52] Algunos autores proponen que el DPP no es clínicamente relevante y que no se afectan la regresión de la masa del VI o los episodios cardíacos tardíos,[53-55] mientras que otros, liderados por Pibarot et al., defienden ardorosamente que el DPP afecta de una forma espectacular a resultados como la regresión de la masa del VI, la mortalidad operatoria, la situación funcional tardía, la insuficiencia cardíaca y la mortalidad global.[52,56]

Dado que los cirujanos intentan implantar siempre la prótesis más grande posible, el debate puede llevarse en último término hacia la cuestión de si deben modificarse la técnica quirúrgica o la elección de la válvula para evitar la DPP[57] con maniobras concretas como el aumento de tamaño del anillo aórtico y la utilización de una prótesis sin soporte o mecánica. Quienes se oponen al empleo de técnicas de aumento de tamaño del anillo argumentan que estas maniobras pueden aumentar tanto la complejidad como el riesgo de la cirugía y

que, por lo tanto, no están justificadas, en especial cuando los cirujanos no están familiarizados con esos procedimientos.[58]

Reparación de la válvula aórtica

Algunos pacientes seleccionados con insuficiencia aórtica pueden ser candidatos a la reparación de la válvula aórtica, si bien esta intervención se realiza pocas veces. Los pacientes acuden con una perforación aislada (yatrógena o endocarditis cicatricial) o prolapso de un velo. Estas válvulas se pueden reparar con un parche de pericardio colocado sobre la perforación o la plicatura del segmento prolapsante. Cuando los velos están retraídos pero son móviles y no están calcificados por una enfermedad reumática se puede realizar una extensión de la valva con fragmentos de pericardio, y en algunos centros se ofrece la reparación de la valvulopatía bicúspide congénita no calcificada con IA.[59-61] Para ello, normalmente se necesita resecar el velo redundante y efectuar una plicatura de la comisura.

En pacientes con anomalías en los velos e insuficiencia aórtica secundaria a la dilatación simultánea de la raíz aórtica se puede evitar la sustitución valvular si se realizan algunos de los procedimientos sobre la raíz aórtica con conservación de la válvula. Yacoub[62,63] y David,[64,65] pioneros en estos procedimientos, buscaban restablecer el soporte tridimensional de la válvula nativa para permitir una coaptación adecuada. Aunque técnicamente difíciles, obtienen buenos resultados en pacientes seleccionados cuando se realizan en centros con experiencia.

Resultados

PRECOCES

La tasa de mortalidad operatoria en pacientes sometidos a una SuVA sigue disminuyendo. La tasa de mortalidad no ajustada es ahora del 3% en la SuVA aislada y del 4,5% en la SuVA con IDAC según el Informe Ejecutivo de la STS de 2010, a pesar de que la población de pacientes tenía mayor edad y más enfermedades asociadas. Se puede ofrecer este procedimiento a un paciente joven y por lo demás, sano y con una buena función ventricular, con una tasa de mortalidad operatoria predicha del 1% (calculadora de riesgo de la STS). Los ancianos[37,66,67] y los pacientes con reducción de la función ventricular[41,68,69] evolucionan sorprendentemente bien después de la SuVA efectuada por EA, cabe suponer que como consecuencia de los beneficios inmediatos que aporta la descarga del VI. No obstante, el riesgo quirúrgico aumenta en presencia de varios factores de riesgo como la edad, el sexo femenino, la mala función del VI, la insuficiencia cardíaca de clase IV, la EAC, la insuficiencia renal, la endocarditis, la cirugía de urgencia y la reintervención. Las causas más frecuentes de muerte operatoria son la insuficiencia miocárdica y el accidente cerebrovascular. Brown et al. describieron la tendencia de la mortalidad y el accidente cerebrovascular después de la SuVA en un período reciente de 10 años (fig. 46-7).[70]

Las complicaciones más frecuentes después de la cirugía de la válvula aórtica son parecidas a las de otras cirugías cardíacas: accidente cerebrovascular (1 al 4%), infección profunda de la herida esternal (1 al 2%), reintervención por hemorragia (1 al 3%) e infarto de miocardio (IM; 1 al 5%). El bloqueo cardíaco transitorio no es poco frecuente, cabe suponer que como consecuencia de la tracción o el edema del haz de His en las cercanías de la comisura no coronaria derecha. Habitualmente se resuelve a los 5 o 6 días tras la cirugía. El riesgo de bloqueo cardíaco completo que requiere la inserción de un marcapasos es del 3 al 5%.[71]

TARDÍOS

La supervivencia a largo plazo después de la SuVA depende de las características del paciente y la enfermedad asociada. La supervivencia calculada a 10 años puede variar del 85% en los pacientes más jóvenes y sanos al 40% en ancianos con EAC, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) de clase IV y descenso de la función del VI.[72] Los ancianos de riesgo bajo sometidos a una SuVA tienen unas tasas de supervivencia parecidas a las de sus homólogos sin valvulopatía aórtica.[73] Aproximadamente el 40% de las muertes que se producen después de la SuVA están relacionadas con la válvula y otro 20% están relacionadas con causas cardíacas no valvulares. No hay una diferencia clínicamente significativa en la supervivencia entre las válvulas mecánicas y biológicas cuando se controlan la edad y otros factores de riesgo.

La ausencia de reintervención depende tanto de la prótesis como de la edad del paciente. Aunque no degeneran, las válvulas mecánicas modernas presentan una tasa de reintervención bien definida del 0,5 al 1% por año por endocarditis, sobrecrecimiento del tejido de granulación y trombosis. La ausencia real de reintervención de las bioprótesis modernas a los 15 años se acerca al 100% en ancianos mayores de 70 años, pero puede ser de tan solo el 50% en pacientes menores de 50 años.[74,75]

Cirugía de la válvula mitral

Perspectiva general

Aunque la cirugía de la válvula aórtica sigue siendo la cirugía valvular más frecuente (v. fig. 46-1, *B*), el campo de la cirugía de la VM ha sido muy dinámico y en el último decenio han aparecido varias tendencias importantes y nuevos avances.[9] La incidencia de cardiopatía reumática ha disminuido y las técnicas de valvuloplastia mitral percutánea con balón han mejorado, como consecuencia de todo lo cual ha disminuido el número de pacientes que se someten a la cirugía por estenosis mitral. Por el contrario, el número de pacientes que se someten a la reparación de la VM, casi siempre por IMi, ha aumentado al doble en el último decenio (v. fig. 46-1, *B*). El mayor conocimiento de los beneficios y las técnicas de reparación de la VM por enfermedad degenerativa ha contribuido a esta tendencia y la reparación de la VM es ahora la cirugía más frecuente para la enfermedad aislada de la VM (fig. 46-8). Otros

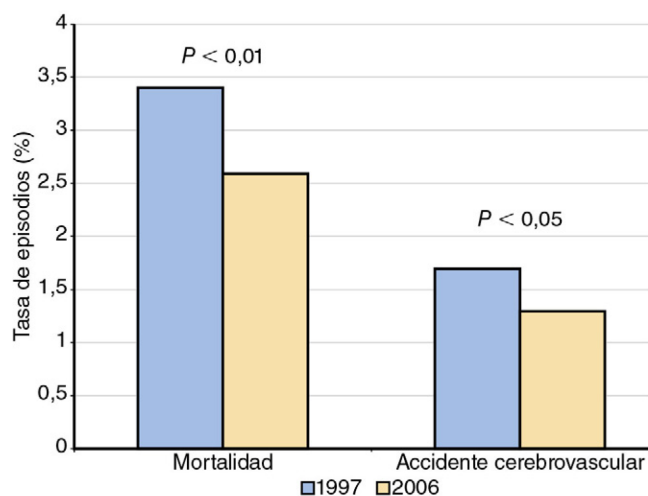


FIGURA 46-7 Mejoría de las tasas de mortalidad y accidente cerebrovascular después de la sustitución de la válvula aórtica *(SuVA)* en 2006 en comparación con 1997. *(Tomado de Brown JM, O'Brien SM, Wu C, et al. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database.* J Thorac Cardiovasc Surg *2009;137:82-90.)*

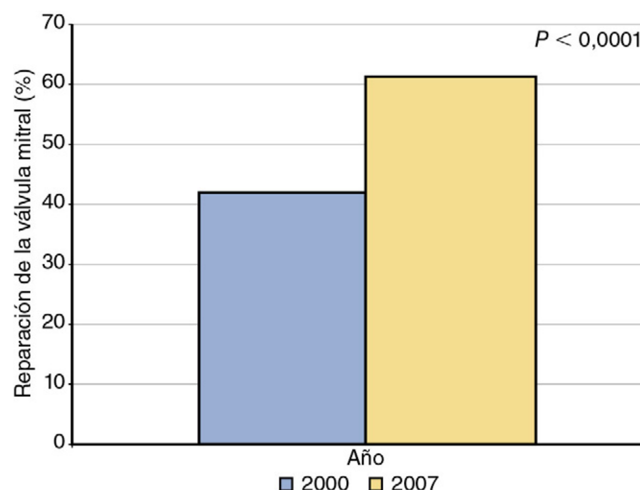


FIGURA 46-8 Tendencias de la cirugía de la válvula mitral. En 2007, la reparación de la válvula mitral se había convertido en la operación más frecuente de la válvula mitral. *(Tomado de Gammie JS, Sheng S, Griffith BP, et al. Trends in mitral valve surgery in the United States: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database.* Ann Thorac Surg *2009;87:1431-1439.)*

factores que contribuyen son: 1) ampliación de las indicaciones de la intervención quirúrgica, para incluir a los pacientes asintomáticos con ventrículos normales; 2) mejores conocimientos de la fisiopatología, la evolución clínica y la importancia de la cirugía de la VM en la IMi isquémica, y 3) una aceptación mayor de reparación de la VM aislada o concomitante en pacientes con mala función ventricular. Las tasas de reparación de la IMi aislada se acercan actualmente al 70%.

ANATOMÍA

La anatomía quirúrgica de la VM se muestra en la figura 46-9. Las valvas se dividen en ocho segmentos: la valva posterior se divide en tres segmentos, P1, P2 y P3, según los festones diferenciados anatómicamente. Cada segmento de la valva anterior, A1, A2 y A3, se define por su segmento posterior correspondiente y las comisuras anterolateral (Ac) y posteromedial (Pc) tienen festones valvulares pequeños pero distintos. El aparato subvalvular está formado por músculos papilares y cuerdas tendinosas, que se subdividen a su vez en *primarios/marginales*, insertados en el borde libre, *secundarios*, insertados en la superficie inferior de la valva y *terciarios/basales*, que se insertan en el anillo.

CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE CARPENTIER

Aunque se han propuesto varios sistemas de clasificación de la disfunción de la VM, la clasificación funcional de Carpentier de la IMi, basada en la *tríada fisiopatológica* (etiología, lesiones y disfunción) es la más sólida (tabla 46-5). Cada etiología (degenerativa, reumática, isquémica o relacionada con la miocardiopatía dilatada o la endocarditis, etc.) provoca una o más lesiones en el anillo, las valvas o el aparato subvalvular. A su vez, estas lesiones provocan un tipo específico de disfunción basada en el movimiento de la valva (v. fig. 46-9, *A*). En una VM que funcione con normalidad, las valvas se juntan dentro del orificio valvular y se provoca una superficie de coaptación. Los bordes libres de las valvas se mantienen por debajo del plano del anillo.

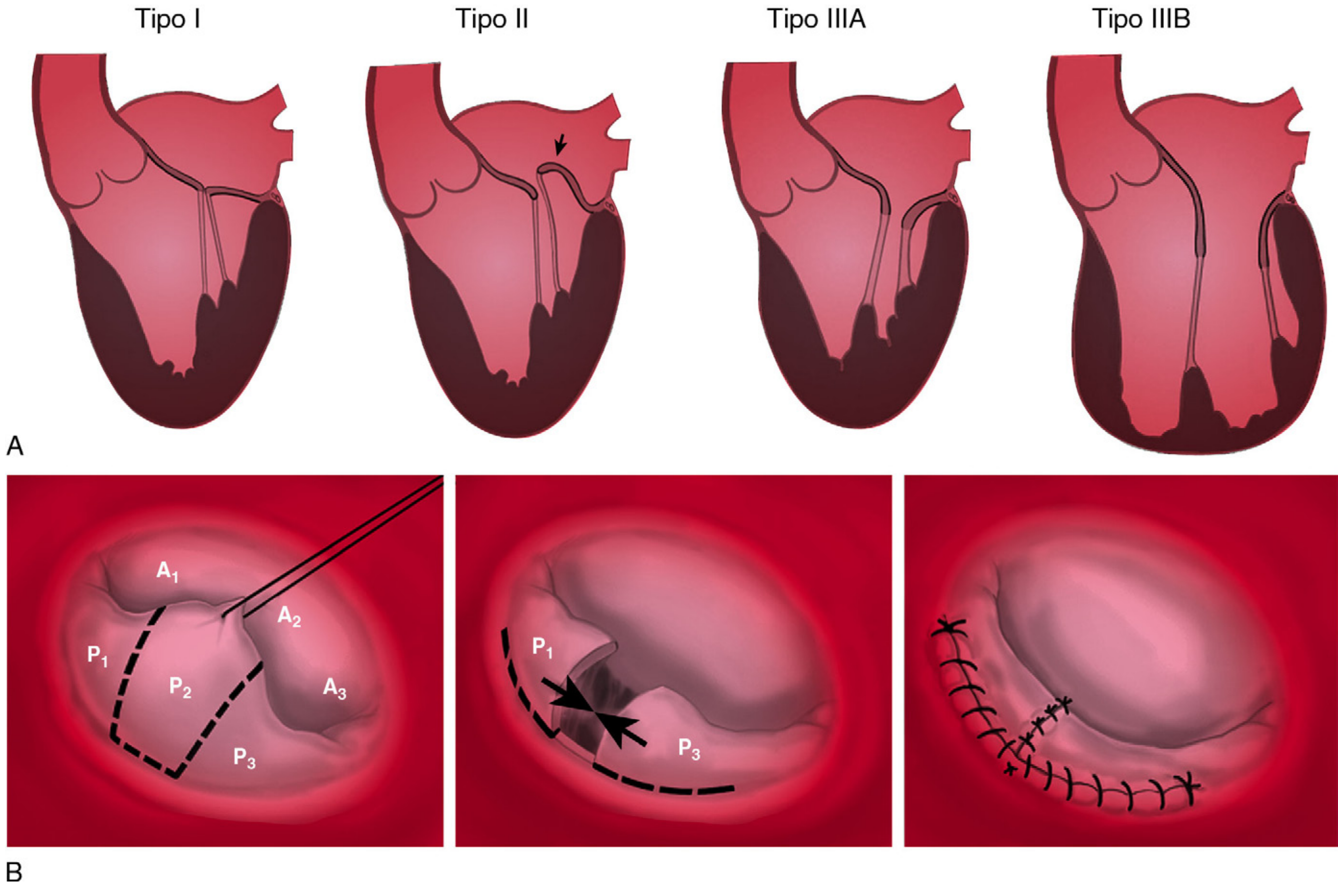


FIGURA 46-9 Principios de reparación de la válvula mitral. **A.** Clasificación funcional de Carpentier de la insuficiencia mitral. **B.** Resección cuadrangular de la valva posterior con valvuloplastia de deslizamiento para el prolapso de P2. *A,* valva anterior; *P,* valva posterior.

TABLA 46-5 Clasificación funcional de la insuficiencia mitral de Carpentier

DISFUNCIÓN	MOVIMIENTO DE LA VALVA	LESIONES	ETIOLOGÍAS MÁS FRECUENTES
Tipo I	Normal	Dilatación anular Perforación de la valva	Miocardiopatía dilatada Isquémica (infarto basal) Endocarditis
Tipo II	Aumentado (prolapso)	Elongación de las cuerdas Rotura de las cuerdas Elongación de un músculo papilar Rotura de un músculo papilar	Degenerativa Endocarditis Isquémica (infarto del MP)
Tipo III (restrictiva)			
A	Sístole y diástole	Engrosamiento y retracción de la valva	Reumática
B	Sístole	Engrosamiento y acortamiento subvalvular Desplazamiento de un músculo papilar Calcificación del anillo	Miocardiopatía dilatada Isquémica

MP, músculo papilar.

En la *disfunción tipo I,* las valvas presentan un movimiento normal. La insuficiencia se debe a la dilatación del anillo, lo que impide la coaptación, o a la perforación de una valva. La *disfunción tipo II* es consecuencia del prolapso de una valva, en cuyo caso los bordes libres de las porciones afectadas de las valvas se elevan por encima del plano del anillo hasta la aurícula izquierda, impidiendo su coaptación. Las lesiones más frecuentes que provocan el prolapso de una valva y una disfunción tipo II son la elongación o rotura de las cuerdas como consecuencia de sus modificaciones degenerativas. Por último, la *disfunción tipo III* es consecuencia de la restricción del movimiento de las valvas. En este caso, se produce la tracción de los bordes libres de una parte de una o ambas valvas por debajo del plano del anillo hacia el VI, lo que impide que asciendan hasta el plano del anillo y coapten durante la sístole. La restricción del movimiento de la valva puede tener lugar tanto durante la sístole como durante la diástole, en relación con una anatomía patológica valvular o subvalvular (fibrosis reumática). Es lo que se conoce como *disfunción tipo IIIA.* La disfunción tipo III es más frecuente cuando las anomalías de la geometría o función del ventrículo provocan el desplazamiento de un músculo papilar, tirando de unas valvas que, por lo demás, son normales, hacia el ventrículo. Es lo que se conoce como *disfunción tipo IIIB* y es consecuencia de un IM previo (causa isquémica) o dilatación y disfunción graves del ventrículo. Con frecuencia, las disfunciones tipos I y IIIB (excepto la perforación de la valva) se consideran una *IMi funcional* porque se producen en ausencia de anomalías estructurales de la válvula.

EVALUACIÓN PREOPERATORIA

Es muy importante obtener un ecocardiograma de calidad durante la evaluación preoperatoria de pacientes con enfermedad de la VM y se puede necesitar una ecocardiografía transesofágica (ETE) para obtener todos los datos anatómicos y fisiológicos importantes. Ya conocemos la gravedad de la estenosis mitral o de la IMi, pero puede ser útil obtener una evaluación más cuantitativa de la IMi (PISA, ERO o VD) cuando es de tipo funcional (tipos I y IIIB). El tipo de disfunción específico (tipo I, II, IIIA o IIIB) debe estar ya determinado en el preoperatorio mediante una valoración minuciosa del movimiento de cada segmento de cada valva. La etiología se puede determinar habitualmente con una combinación de anamnesis, exploración física y ecocardiografía. No es tan importante distinguir entre las lesiones concretas, por ejemplo, cuerda rota frente a elongada, ya que en ambos casos la probabilidad de reparación y la técnica quirúrgica que se utilicen están determinadas por la etiología y el tipo de disfunción. La calcificación extensa del anillo mitral (CAM) es un resultado importante porque puede incrementar significativamente la complejidad del procedimiento quirúrgico. Siguen siendo críticas otras características ecocardiográficas, como las dimensiones auriculares y ventriculares, la función ventricular, las presiones calculadas de la AP y el estado de otras válvulas.

Indicaciones

INSUFICIENCIA MITRAL

Las indicaciones de la intervención quirúrgica en la IMi han ido ampliándose paulatinamente a medida que se van mejorando los resultados de la reparación de la VM. Las indicaciones de clase I consisten en IMi grave en presencia de síntomas o disfunción del VI. Según datos recientes relacionados con la evolución natural,[10,76] también se recomienda la cirugía (clase IIa) en pacientes asintomáticos con IMi grave y función normal del VI, siempre que se considere que la reparación valvular tiene un riesgo operatorio quirúrgico razonable. Dado que la probabilidad de reparación es menor, la cirugía se retrasa habitualmente en caso de enfermedad reumática hasta el inicio de los síntomas o la disfunción del VI.

Antes, se consideraba que una función mala del VI o una insuficiencia cardíaca de clase III o IV eran una contraindicación absoluta para la cirugía de la VM, basándose en los datos que demostraban resultados precoces y tardíos malos en esos pacientes, en especial cuando se someten a una sustitución valvular sin conservación de las cuerdas. Se propuso que la IMi servía como una válvula de «escape» que permitía un circuito de poscarga baja (la aurícula izquierda) para el ventrículo insuficiente. Ahora sabemos que este concepto es falso y está claro que la IMi provoca sobrecarga de volumen y aumenta el esfuerzo parietal en el ventrículo. Una función ventricular muy anómala ya no es una contraindicación absoluta a la cirugía de la VM. Los datos obtenidos por Bolling[77] y otros autores han demostrado que los pacientes con disfunción grave del VI pueden someterse a la reparación valvular con una anuloplastia de un tamaño menor, con resultados precoces razonables. Se desconoce si la reparación valvular mejora en esta situación a largo plazo, por lo tanto, sigue siendo una indicación de clase IIb.[10,78]

ESTENOSIS MITRAL

Las indicaciones de cirugía para la estenosis mitral son más conservadoras que para la IMi, por varios motivos. En primer lugar, la etiología es habitualmente la cardiopatía reumática, que sigue una evolución natural más predecible y lenta. Una proporción menor de pacientes es candidata a la reparación de la VM y en el resto de casos deben tenerse en cuenta los demás riesgos asociados a una prótesis de la VM. Por último, se puede evitar la cirugía en los pacientes que son buenos candidatos a la valvuloplastia mitral percutánea con balón (VMPB), al menos a medio plazo. Las indicaciones de cirugía que se aceptan actualmente son la estenosis mitral sintomática moderada o grave, cuando no está disponible la VMPB o está contraindicada debido a un trombo, una IMi significativa o una morfología desfavorable. También debe considerarse la cirugía antes del inicio de la insuficiencia cardíaca derecha en los pacientes con síntomas leves e hipertensión pulmonar grave.

Reparación de la válvula mitral

PRINCIPIOS

Las técnicas de reparación de la VM se basan en algunos principios fundamentales desarrollados por Carpentier y otros autores en los últimos 35 años. Partían de la idea de que, en teoría, cualquier válvula regurgitante con un tejido adecuado, flexible y no calcificado de la valva se puede reparar siempre y cuando se siga un abordaje sistemático, basado en los principios fisiopatológicos descritos anteriormente. La probabilidad de éxito de la reparación depende de la experiencia del cirujano y de la complejidad de la reparación que, a su vez, depende de la etiología, del tipo de disfunción y de la distribución de las lesiones entre los diversos componentes anatómicos de la válvula: valvas, anillo y aparato subvalvular. La complejidad puede variar desde una anuloplastia simple a la reparación valvular de Barlow, más compleja, que implica actuar en varios segmentos de la valva. Aunque es variable en cada caso, la anatomía patológica de la valva anterior es más difícil de reparar en general que la de la valva posterior, y las válvulas reumáticas plantean más problemas que las válvulas degenerativas.

El primer paso de cualquier reparación es el análisis sistemático y preciso de la válvula, inicialmente mediante ETE y después mediante su evaluación directa (v. fig. 46-9, *B*). El objetivo principal consiste en determinar el tipo de disfunción de cada uno de los ocho segmentos de las valvas. Para ello, se tira hacia arriba de los bordes libres del segmento de la valva usando un gancho y determinando si el movimiento de la valva es *normal* (tipo I), *excesivo* (tipo II) o *restrictivo* (tipo III). El anillo se evalúa por separado, determinándose su tamaño y su simetría y las posibles calcificaciones. Cuando se completa el análisis de la válvula, se establece el plan operatorio. Las técnicas que se utilicen en cada caso dependen del tipo de disfunción, y se describen a continuación.

ANULOPLASTIA

La implantación de un anillo protésico para la anuloplastia es un componente esencial de prácticamente todas las reparaciones de la VM, con la excepción de los casos aislados de endocarditis que afecta solo al cuerpo de la valva. Las técnicas de anuloplastia no protésica con suturas o pericardio no son importantes en la reparación moderna de la VM, ya que los resultados obtenidos con esas técnicas son mucho menos favorables que los que se obtienen con anillos protésicos.

El objetivo principal de la anuloplastia es restaurar las dimensiones del anillo, acercando las valvas y creando una superficie amplia de coaptación: un elemento esencial para que la reparación sea duradera. También estabiliza el anillo y reduce la tensión de las líneas de sutura. El anillo de anuloplastia normalmente se construye

a partir de un material central, ya sea silicona o metal, que determina su rigidez (flexible, semirrígido o rígido), recubierto con un tejido, como dacrón o poliéster, a través del cual se colocan las suturas. Los anillos para anuloplastia se presentan en muchos tamaños, rigideces y formas y pueden formar una banda parcial o un anillo completo, pero se pueden clasificar en general con *remodelación* o sin *remodelación.* La *anuloplastia* con *remodelación* intenta restaurar el tamaño y la forma fisiológica (en «D» o en «riñón») del anillo, al contrario que la *anuloplastia* restrictiva sin *remodelación,* que apenas reduce la circunferencia completa del anillo. Muchos cirujanos, en especial los que siguen los principios de reparación valvular de Carpentier, creen que en todas las reparaciones debe efectuarse una anuloplastia con remodelación completa (p. ej., Carpentier-Edwards Physio) para garantizar un resultado duradero a largo plazo, mientras que otros prefieren anillos parciales o completos flexibles (p. ej., Cosgrove-Edwards Band, Edwards Lifesciences). Sin embargo, la mayoría de los cirujanos saben ahora que una anuloplastia con remodelación es mejor en pacientes con IMi tipo IIIB secundaria a una enfermedad isquémica o a una miocardiopatía dilatada. El tamaño del anillo de anuloplastia está determinado por la altura de la valva anterior y la distancia entre comisuras o intertrigonal. Los pacientes con enfermedad degenerativa y disfunción tipo II recibirán normalmente un anillo del orden de 32 a 40 mm, mientras que los que tengan una disfunción tipo IIIB por enfermedad isquémica o miocardiopatía recibirán anillos mucho más pequeños, del orden de 24 a 30 mm.

La CAM no es un hallazgo infrecuente en los pacientes que se someten a una cirugía de la VM, en especial en ancianos o con EAC. La CAM supone un problema grave para el cirujano, tanto para la reparación como para la sustitución de la VM, ya que puede interferir con el asentamiento del anillo de anuloplastia y limitar y distorsionar el tejido de la valva. En los casos graves, puede extenderse hasta el músculo ventricular subanular. Idealmente, se debe eliminar en bloque toda la calcificación del anillo antes de la reconstrucción e implantación del anillo. Habitualmente es sencillo en los nódulos superficiales discretos de la zona posterior del anillo, pero va siendo cada vez más difícil si afecta a las comisuras y es más difusa y profunda. Carpentier ha demostrado que es posible realizar de forma segura la escisión completa en bloque de las CAM, aunque sean masivas, con la reconstrucción posterior de la unión auriculoventricular. No obstante, muchos cirujanos tienen cuidado con este abordaje por miedo a provocar una rotura auriculoventricular, una complicación temida que habitualmente es mortal.

TÉCNICAS DE REPARACIÓN DEL PROLAPSO VALVULAR (TIPO II)

El prolapso valvular se puede corregir a través de uno de los muchos abordajes que actúan en las valvas y el aparato subvalvular. La técnica específica que se emplee depende del segmento específico que se prolapsa, más que de la lesión real (rotura o alargamiento de las cuerdas). El objetivo último es dejar la cantidad adecuada de una valva móvil y con un buen soporte que pueda colaborar en la coaptación.

El prolapso valvular posterior se trata habitualmente resecando el segmento prolapsante y reaproximando los segmentos no prolapsantes (v. fig. 46-9, *B*). Con mayor frecuencia, se utiliza la resección cuadrangular de un segmento P2 prolapsado. Si la resección es relativamente pequeña, se puede proceder a la plicatura simple del espacio anular, cortando los bordes reaproximados. No obstante, lo habitual es recomendar una valvuloplastia por deslizamiento. En este caso, los segmentos residuales P1 y P3 se desprenden parcialmente del anillo y después se reinsertan, estirándolos siguiendo el espacio anular que se reduce utilizando suturas compresivas. La técnica de valvuloplastia por deslizamiento tiene dos ventajas. En primer lugar, evita la necesidad de plisar un espacio anular amplio, lo que puede provocar el acodamiento de la arteria circunfleja. En segundo lugar, el cirujano puede reducir la altura de la valva posterior durante el proceso de desprendimiento y reinserción de los segmentos residuales. Si no se tratan, las valvas posteriores excesivamente altas que se ven en pacientes con enfermedad de Barlow favorecen el movimiento sistólico anterior (MSA), en el que la valva anterior se empuja entrando en el tracto de salida del VI, provocando la obstrucción.

El prolapso valvular anterior se puede corregir resecando el segmento prolapsante o restableciendo el soporte subvalvular. Las resecciones triangulares con reaproximación directa de los bordes cortados permiten corregir zonas pequeñas de prolapso, en especial cuando hay tejido redundante como en la enfermedad de Barlow. No obstante, hay un límite en la cantidad de tejido que se puede resecar en la valva anterior antes de que el tejido residual sea inadecuado para la coaptación. Si no hay tejido redundante o las zonas de prolapso son extensas, se debe restablecer el soporte subvalvular. La transferencia de las cuerdas consiste en desprender las cuerdas secundarias normales insertadas en el cuerpo de la valva anterior y reinsertarlas al borde de los segmentos prolapsantes. En la transposición de las cuerdas, se desprenden estas junto a parte del tejido de la valva, desde una porción normal de la valva posterior. Después, se vuelve en dirección anterior y se reinserta en el segmento prolapsante, después de lo cual se procede al cierre primario del espacio de la valva posterior. Por último, si no se dispone de cuerdas de calidad, se puede realizar una cordoplastia artificial. Las cuerdas nuevas se crean utilizando suturas de Gore-Tex aseguradas en el músculo papilar y en el segmento prolapsante de la valva. Las técnicas de acortamiento de las cuerdas, en las que se reduce la longitud de la cuerda alargada enterrando el sobrante en el músculo papilar, se abandonaron cuando en los estudios retrospectivos se demostró que eran menos duraderas.

La corrección del prolapso de la comisura puede representar un problema particular. Se pueden aplicar las técnicas de valvuloplastia por deslizamiento, parecidas a las que se usan en la valva posterior, pero con cuidado para evitar la distorsión de la válvula. También puede crearse un soporte para la cuerda en la comisura prolapsante, empleando para ello las mismas técnicas que en la valva anterior.

TÉCNICAS PARA VALVAS RESTRICTIVAS (TIPO III)

En pacientes con disfunción tipo IIIA, habitualmente como consecuencia de la enfermedad reumática, se restringe el movimiento de las valvas cuando el proceso fibrótico provoca engrosamiento y fusión de las estructuras subvalvulares y engrosamiento y retracción de las valvas, en especial de las posteriores. Mientras se disponga de tejido adecuado para la plicatura de la valva, se puede realizar con éxito una reparación valvular con buenos resultados a largo plazo, pero este tipo de reparación no es muy utilizada fuera de los centros principales de reparación valvular. La movilización de la valva se consigue resecando las cuerdas secundarias y creando divisiones o fenestraciones de las cuerdas marginales fusionadas. El aumento de tamaño de una valva, normalmente la posterior, se puede realizar desprendiendo el anillo de la valva y suturando un parche de pericardio autólogo fijado con glutaraldehído. Los pacientes con estenosis mitral reumática, pura o en combinación con una IMi, se tratan con comisurotomía abierta. Las comisuras fusionadas se dividen groseramente a unos milímetros del anillo y se dividen las cuerdas fusionadas asociadas hasta los músculos papilares, o se fenestran.

Los pacientes con disfunción tipo IIIB, consecuencia de una cardiopatía isquémica o una miocardiopatía dilatada, tienen valvas estructuralmente normales que son restrictivas como consecuencia del desplazamiento papilar por la dilatación ventricular y las anomalías regionales del movimiento parietal. Para restablecer una superficie de coaptación adecuada, las valvas restrictivas deben acercarse entre sí, de manera que la dimensión anteroposterior final de la válvula debe ser menor que su tamaño original para superar el hecho de que las valvas restrictivas no pueden subir hasta su posición normal en sístole, inmediatamente por debajo del plano del anillo.

Se puede lograr este efecto con una anuloplastia de remodelación sola, con reducción del tamaño. Se miden la distancia intercomisural o intertrigonal y la altura de la valva anterior y se selecciona un anillo que sea entre 2 y 4 mm más pequeño para conseguir la reducción del tamaño adecuada. Los anillos introducidos recientemente, diseñados en concreto para la disfunción tipo IIIB (el anillo asimétrico Carpentier-McCarthy-Adams ET-Logix para la IMi isquémica y el anillo GeoForm para la miocardiopatía) se comercializan «prerreducidos» o, dicho de otro modo, se diseñan de modo que son más bajas y con una reducción significativa de la dimensión anteroposterior en relación con la dimensión intercomisural, lo que permite lograr

una coaptación buena de las valvas a la vez que se mejora mucho la superficie global del orificio.

Aunque la inserción de un anillo de anuloplastia solo basta en la inmensa mayoría de los pacientes que se someten a la reparación de la IMi tipo IIIB, en ocasiones pueden ser útiles las técnicas adyuvantes. La resección de las cuerdas secundarias, en especial las de la valva anterior, puede aumentar la movilidad de la valva y corrige la deformidad en «palo de hockey» que se observa en pacientes con restricción grave de las valvas. En ocasiones, las hendiduras prominentes que existen entre los festones de la valva posterior se ampliarán por efecto de la restricción de las valvas, y el cierre de esas hendiduras puede prevenir áreas pequeñas de IMi residual. Se han descrito otras técnicas, como la relocalización del músculo papilar y la ampliación del parche de la valva posterior, pero no se utilizan mucho en esta enfermedad.

OTRAS TÉCNICAS

La técnica de reparación borde a borde, o de Alfieri, consiste en suturar juntos los bordes libres de las valvas anterior y posterior, habitualmente en A2-P2, creando un orificio doble en la VM. La técnica puede corregir el prolapso en una valva utilizando las cuerdas de la otra. No obstante, en el proceso se reduce la superficie del orificio de la VM. No disponemos de datos a largo plazo sobre la durabilidad de este tipo de reparación,[79] aunque los primeros datos demostraron con claridad malos resultados en ausencia de una anuloplastia concomitante[80] y en la IMi isquémica.[81] La aplicación percutánea de esta técnica es la base del MitraClip.[82]

Sustitución de la válvula mitral

La base de evidencias que apoyan la reparación valvular, cuando es viable, y el número cada vez mayor de cirujanos competentes en esas técnicas han hecho que se reduzca la fracción de pacientes que se someten a la sustitución de la VM. Incluso así, el número total de sustituciones de la VM ha aumentado al incrementar el número total de cirugías valvulares realizadas. Algunas sustituciones valvulares se realizan en pacientes con válvulas que no se pueden reparar, como son las que tienen enfermedad reumática avanzada con calcificación, endocarditis con destrucción extensa de las valvas o rotura de músculos papilares después de un IM. No obstante, incluso ahora los cirujanos con experiencia en reparación de la VM pueden reparar el número de válvulas reemplazadas. En particular, muchos cirujanos se sienten razonablemente cómodos reparando válvulas con prolapso valvular posterior aislado, pero proceden a la sustitución valvular cuando se encuentran un prolapso de la valva anterior. Sin embargo, los cirujanos con experiencia pueden reparar más del 90% de las válvulas degenerativas, tanto si está afectada la valva anterior como la posterior, o ambas.

SUSTITUCIÓN DE LA VÁLVULA MITRAL CON CONSERVACIÓN DE LAS VALVAS

En los primeros días de la sustitución de la VM se resecaba toda la válvula, incluidas las valvas y las cuerdas, antes de implantar la válvula. No obstante, a finales de los años setenta y ochenta quedó claro que el aparato subvalvular fue un componente integral de la función ventricular global. Este modo de proceder logró reducir la función del VI después de la sustitución valvular. Se desarrollaron técnicas con conservación de las cuerdas, que fueron mejores en la conservación de la función del VI y en los resultados precoces y tardíos.

La valva posterior se deja casi siempre intacta y se procede a su plicatura en la línea de sutura posterior. El aparato cordal de la valva anterior también se puede conservar resecando una porción elíptica del cuerpo de la valva, dividiendo en dos partes el borde restante de la valva con las cuerdas insertadas y reinsertándolas en la zona anterior del anillo. En ocasiones, puede ser imposible preservar el aparato cordal en pacientes con fibrosis reumática, calcificación o destrucción extensas por endocarditis. En esos casos, se pueden usar cuerdas artificiales de Gore-Tex para restablecer la continuidad músculo papilar-anillo.

La implantación actual de la válvula es parecida a la de una SuVA protésica y se puede realizar empleando varias técnicas de suturado: puntos sueltos frente a sutura continua, puntos sueltos con parches o sin parches, con eversión o sin inversión. Al igual que en la SuVA, es importante lograr el desbridamiento completo de la calcificación anular para prevenir fugas perivalvulares, si bien debe hacerse con mucho cuidado para evitar la interrupción auriculoventricular, una complicación de elevada mortalidad.

ELECCIÓN DE LA PRÓTESIS

La elección de la prótesis valvular es un tema menos complejo en la posición mitral que en la posición aórtica. Por ejemplo, las opciones se limitan a válvulas mecánicas o xenoinjertos con soporte (porcinos o pericárdicos). Además, aunque la durabilidad de la bioprótesis mitral ha mejorado significativamente, aún no es suficientemente buena como para justificar el uso rutinario en adultos de edad media. Los pacientes menores de 65 años reciben normalmente válvulas mecánicas y los de 65 años y mayores reciben válvulas biológicas. El umbral de la edad puede ser ciertamente menor en casos seleccionados, y las tendencias más recientes apuntan a que un número cada vez mayor de pacientes están recibiendo válvulas bioprotésicas (fig. 46-10). Los pacientes con EAC, función inadecuada del VI o enfermedades asociadas que presagian un descenso de la esperanza de vida pueden ser candidatos para recibir válvulas biológicas. Los pacientes más jóvenes que no pueden o no tomarán warfarina también pueden ser candidatos a una válvula biológica, pero tienen que entender que casi siempre se enfrentarán a uno, si no a dos, repeticiones del procedimiento a lo largo de su vida. Evidentemente, siempre que sea posible se prefiere la reparación valvular en pacientes de todos los grupos de edad.

Resultados

TEMPRANOS

El riesgo operatorio de la cirugía de la VM varía significativamente dependiendo del perfil del paciente y de la operación. Puede ser de tan solo el 1% en pacientes jóvenes y saludables que se someten a la reparación programada de la VM por enfermedad degenerativa, o mayor del 50% en ancianos enfermos que se someten a una cirugía urgente por endocarditis. Las tasas de mortalidad operatoria global de la reparación o la sustitución aisladas de la VM son del 1,4 y el 5,9%, respectivamente,[8] pero son significativamente mayores cuando el paciente se somete simultáneamente a un IDAC: el 5% para la reparación y el 8,9% para la sustitución. En un estudio reciente del Northern New England Cardiovascular Disease Study Group se identificaron 10 variables como factores predictivos independientes de muerte intrahospitalaria: sexo femenino, edad avanzada, diabetes,

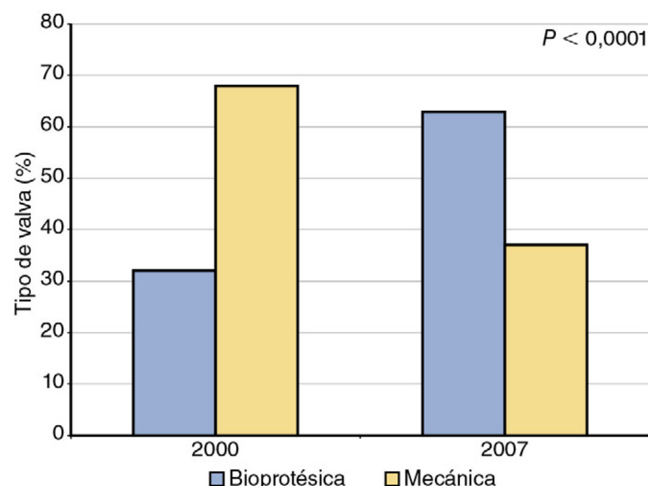


FIGURA 46-10 Tendencias en la sustitución de la válvula mitral. Entre 2000 y 2007, la sustitución de la válvula mitral con bioprótesis se convirtió en la elección protésica valvular más frecuente en esta posición. *(Tomado de Gammie JS, Sheng S, Griffith BP, et al. Trends in mitral valve surgery in the United States: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database.* Ann Thorac Surg *2009;87:1431-1439.)*

EAC, ACV previo, concentración de creatinina elevada, clase IV de la New York Heart Association (NYHA), ICC, lesión aguda y sustitución valvular.[83] Asimismo, parece que la función ventricular, la cirugía cardíaca previa y la hipertensión pulmonar incrementan el riesgo operatorio. Enriquez-Sarano et al.[84] han demostrado que la función ventricular se conserva mejor con la reparación de la VM en relación con su sustitución.

La incidencia de una morbilidad mayor sigue siendo baja en la mayoría de las cirugías de la VM, y se ha descrito un riesgo global de accidente cerebrovascular del 2 al 3%. Las tasas de infecciones profundas de la herida esternal y de reintervención por hemorragia son parecidas a las observadas en las demás cirugías valvulares, del 2 al 5%. La cirugía de la VM es un factor de riesgo significativo de FA en el postoperatorio, con tasas globales de aproximadamente el 50%. La incidencia de bloqueo cardíaco que requiere la inserción de un marcapasos permanente es del 3%, aproximadamente.[85]

TARDÍOS

Los resultados tardíos de la cirugía de la VM dependen en gran medida de la etiología subyacente de la enfermedad de la VM y de si se realiza la reparación o la sustitución de la válvula. La supervivencia a largo plazo en pacientes sanos en general que se someten a una reparación de la VM por una enfermedad valvular degenerativa se acerca a la observada en la población general de edad comparable. En varios estudios se ha demostrado una mejor supervivencia a largo plazo con la reparación valvular, al menos en los casos debidos a enfermedades degenerativas y reumáticas. Moss et al.[86] aplicaron recientemente métodos de puntuación de la tendencia para demostrar una mejor supervivencia tardía (riesgo relativo [RR]: 0,52) con la reparación de la VM en relación con la sustitución. La supervivencia tardía disminuye en las etiologías isquémicas en comparación con las no isquémicas. Otros factores predictivos de la supervivencia tardía son la función ventricular, la situación funcional de la NYHA, la edad y la EAC concomitante. Las causas más importantes de muerte tardía son la insuficiencia cardíaca, la tromboembolia, el accidente cerebrovascular, la endocarditis, la hemorragia relacionada con la anticoagulación y el IM. La situación funcional tardía después de la cirugía de la VM es buena y en la mayoría de los estudios se describe que el 90% de los pacientes se encuentran en una clase de la NYHA I o II. La durabilidad de la reparación de la VM está relacionada principalmente con la etiología de la enfermedad, pero los resultados a largo plazo de la reparación de válvulas degeneradas son excelentes (fig. 46-11). El grupo de Carpentier describió sus resultados a 20 años,[87] con una tasa linealizada global de reintervención del 0,4% por año. La ausencia de reintervención fue del 97% en los pacientes con prolapso valvular posterior aislado, pero del 86 y el 83% para

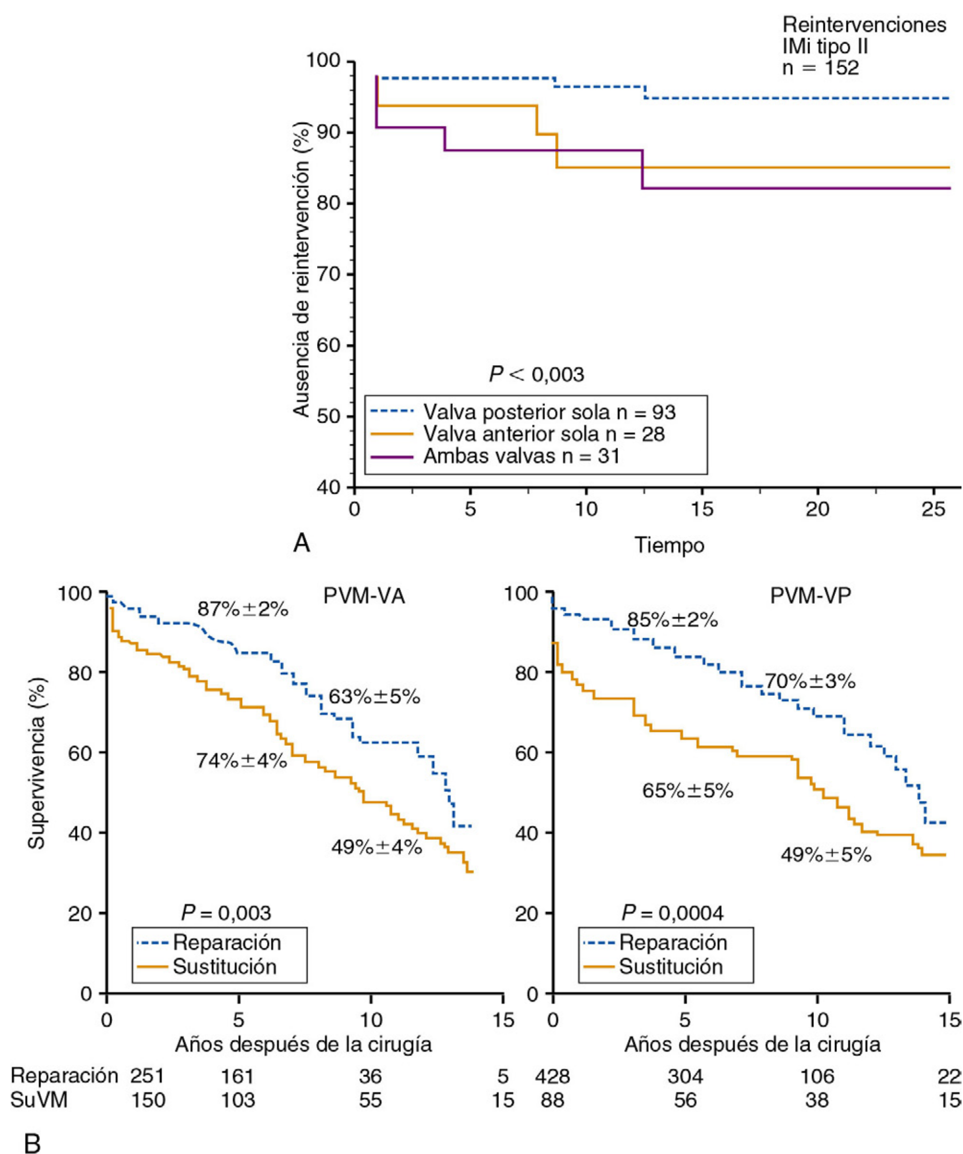


FIGURA 46-11 Resultados a largo plazo de la cirugía de la válvula mitral por enfermedad degenerativa. **A.** Ausencia de reintervención después de la reparación de la válvula mitral por insuficiencia mitral *(IMi)* tipo II (experiencia de Carpentier[87]). **B.** Supervivencia a largo plazo después de la reparación o sustitución de la válvula mitral *(SuVM)* después de la reparación de esta válvula por enfermedad de la valva anterior *(VA)* y posterior *(VP)* (experiencia de la Clínica Mayo). *PVM,* prolapso de la válvula mitral. *(Tomado de Mohty D, Orszulak TA, Schaff HV, et al. Very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapse.* Circulation *2001;104[12 Suppl 1]:I1-I17.)*

los casos de prolapso anterior o bivalvular, respectivamente. Los resultados de la reparación de válvulas reumáticas no son buenos, incluso en centros con experiencia. En ese sentido, el grupo de Carpentier comunicó tasas linealizadas de reintervención del 1,9 al 2,7% y ausencia de reintervención a 20 años del 46 al 65%, dependiendo de si la disfunción inicial fue de tipo II, un prolapso valvular, o de tipo III, una restricción de valvas.[88]

Igual que en la SuVA, la ausencia a largo plazo de reintervención después de la sustitución de la VM se produce en función del tipo de prótesis y de la edad. Aunque la degeneración valvular estructural (DVE) de las válvulas mecánicas de la generación actual es muy poco frecuente, es importante recordar que la tasa de reintervención no es cero. Las tasas linealizadas de reintervención por endocarditis de válvula protésica, sobrecrecimiento del tejido de granulación y trombosis son parecidas a las de las válvulas mecánicas auriculoventriculares, aproximadamente del 1% por año. Se pensaba que la durabilidad de las bioprótesis era peor en posición mitral en comparación con la posición aórtica, cabe suponer que porque la bioprótesis mitral está expuesta a fuerzas mayores durante la sístole.[89,90] Los datos más recientes apuntan a que el deterioro estructural puede ser parecido.[91] La durabilidad sigue siendo excelente en ancianos. La tasa a 10 años de ausencia de DVE con la válvula de pericardio Carpentier-Edwards fue del 100% en pacientes de 70 años y mayores. El rendimiento en pacientes de 60 años y menores es significativamente peor, con tasas de ausencia de DVE del 60 al 80% a los 8-10 años,[89,92] lo que resalta la importancia de conseguir tasas altas de reparación valvular en esos pacientes. Es interesante que Ruel et al. describieran que la elección de la válvula inicial no parece influir en la supervivencia a largo plazo en esos pacientes.[92]

Cirugía de la válvula tricúspide

Perspectiva general

Dado que la mayoría de las disfunciones de la válvula tricúspide son consecuencia de lesiones del corazón izquierdo, la cirugía aislada de la válvula tricúspide es muy poco frecuente. Las causas de la enfermedad tricuspídea aislada que requiere corrección quirúrgica comprenden anomalías congénitas, como la de Ebstein, dilatación del VD por hipertensión pulmonar primaria, traumatismos, como el que se produce después de las biopsias endomiocárdicas y endocarditis. La mayoría de las cirugías de la válvula tricúspide se realizan junto a otra cirugía valvular, habitualmente la reparación o sustitución de la VM. El interés por la cirugía de la válvula tricúspide ha aumentado en los últimos años,[93,94] como consecuencia del mayor número de procedimientos realizados sobre la válvula tricúspide que se ha descrito en la base de datos de la STS.

Indicaciones

Las indicaciones de la cirugía de la válvula tricúspide varían dependiendo de si se trata de una enfermedad primaria o secundaria. Los datos que apoyan esas indicaciones no están tan bien definidos como en el caso de la enfermedad valvular aórtica o mitral. La estenosis tricuspídea es casi siempre reumática y raras veces es aislada; habitualmente se presenta con enfermedad concomitante de la VM. La IT sintomática grave se considera una indicación de clase IIA para la cirugía aislada de la válvula tricúspide, y el umbral para su corrección en el momento de otra cirugía valvular ha bajado en los últimos años. En el pasado, los grados incluso moderados de IT se dejaban evolucionar, basándose en la suposición de que la corrección de las lesiones del lado izquierdo disminuiría las presiones en AP y, por tanto, el grado de IT. Sin embargo, los datos más recientes hacen pensar en que no cabe confiar en este resultado y la mayoría de los pacientes con IT moderada se someten a una anuloplastia tricuspídea concomitante. En una publicación de Dreyfus et al.[94] se indicó que el tamaño de la circunferencia del anillo por sí sola debe poner en marcha la anuloplastia concomitante, incluso en ausencia de IT significativa. Por otro lado, Yilmaz et al. describieron recientemente resultados favorables con la observación en la IT funcional 3+ o mayor después de la reparación de la VM en ausencia de disfunción del VD.[95]

Técnicas quirúrgicas

ABORDAJE

La cirugía de la válvula tricúspide tiene lugar con frecuencia en el contexto de la cirugía multivalvular y, por tanto, se realiza a través de una esternotomía mediana. La canulación para la circulación extracorpórea se produce a través de la aorta ascendente y las venas cavas, que se ocluyen por debajo de la canulación para aislar la aurícula derecha antes de la auriculotomía. El procedimiento puede realizarse con una parada cardíaca cardiopléjica completa, con parada por fibrilación o con corazón latente bajo circulación extracorpórea, habitualmente durante el recalentamiento.

REPARACIÓN VALVULAR

La mayoría de los pacientes con IT tendrán una disfunción tipo I o IIIB sin anatomía patológica de las valvas, es decir, la llamada *IT funcional,* y puede tratarse con éxito mediante la anuloplastia sola. Las técnicas de comisuroplastia, como la bicuspidización (obliterando la valva posterior), se han abandonado hace mucho tiempo. Las técnicas de anuloplastia mediante suturas, como la anuloplastia de DeVega, se han popularizado porque se realizan con rapidez, aunque la mayoría de los datos indican que la remodelación protésica formal mediante anuloplastia del anillo es mejor que las demás técnicas, y debe ser el procedimiento de elección.[93] Muchos cirujanos adaptan la anuloplastia con prótesis de la VM a la reparación valvular tricuspídea. Se han diseñado dispositivos específicamente para la válvula tricúspide, como el MC3 de Edwards, y cada día son más utilizados.

La reparación valvular de la disfunción tricuspídea tipo II y IIIA se realiza en pocas ocasiones. Los pacientes con anomalía de Ebstein pueden someterse a una reparación satisfactoria utilizando técnicas desarrolladas por Carpentier y otros. Los pacientes que presentan modificaciones de tipo degenerativo o daño localizado por traumatismos o endocarditis pueden someterse a la resección y reconstrucción localizadas de las valvas empleando técnicas análogas a las empleadas en la reparación de la VM.

SUSTITUCIÓN VALVULAR

Los pacientes sometidos a la sustitución valvular tricuspídea tienen habitualmente daños extensos en las valvas, por ejemplo, por enfermedad reumática, endocarditis o traumatismo por una biopsia, o bien tras el fracaso de una reparación valvular previa. El equilibrio entre las válvulas de tejido y las mecánicas es parecido al observado en las válvulas en otras posiciones, pero disponemos de menos datos. En el pasado, los cirujanos tendían a evitar las válvulas mecánicas como consecuencia de algunas publicaciones sobre tasas elevadas de trombosis secundarias a la baja velocidad del flujo. No obstante, los datos más actuales con válvulas bivalvas son significativamente mejores.[96,97] Aunque las tasas de DVE de las bioprótesis en la posición tricúspide parecen ser menores que en la posición mitral, la incidencia de degeneración no estructural, principalmente de la formación de tejido de granulación, parece ser mayor, es de suponer que como resultado de la organización del material trombótico. La mayoría de los pacientes sometidos a sustitución valvular tricuspídea tienen una esperanza de vida limitada como consecuencia de la edad o de alguna enfermedad subyacente y, por lo tanto, reciben una bioprótesis. Las válvulas mecánicas se reservan en general para pacientes más jóvenes y sanos y para aquellos que tienen o requieren otra válvula mecánica.

Las técnicas de implantación son parecidas a las de la sustitución de la VM. Las suturas en la valva septal deben ser superficiales, para evitar daños al sistema de conducción en el triángulo de Koch. Los pacientes que se someten a la implantación de una válvula mecánica reciben a menudo estimulación epicárdica permanente con un marcapasos que se implanta en el quirófano.

Resultados

Las tasas de mortalidad operatoria después de la cirugía aislada de la válvula tricúspide son altas en general, aproximadamente del 10 al 25%,[98,99] ya que muchos de esos casos tienen problemas médicos complejos y enfermedad cardíaca derecha avanzada. Los datos del riesgo adicional de reparación valvular tricuspídea concomitante en pacientes sometidos a cirugía de la VM son escasos. La tasa de mortalidad operatoria parece ser mayor, pero es probable que sea como consecuencia

de que la presencia de IT es un marcador de una enfermedad cardiopulmonar más avanzada. Uno de los riesgos mayores de morbilidad precoz es el bloqueo cardíaco completo, que requiere la inserción de un marcapasos.

Consideraciones especiales

Válvulas múltiples

Muchos pacientes que acuden para la cirugía de una válvula cardíaca tienen múltiples disfunciones valvulares. En ocasiones, coexisten dos o más disfunciones valvulares primarias, ambas de una gravedad suficiente como para obligar a la cirugía, como sucede en la cardiopatía reumática avanzada. No obstante, con mayor frecuencia es posible identificar una disfunción primaria que obliga a la cirugía y otra secundaria que surge como consecuencia o a la vez que la disfunción principal. Cuando esta última afecta a la válvula aórtica, la insuficiencia valvular auriculoventricular secundaria puede ser consecuencia directa de la enfermedad valvular aórtica y se resuelve con la corrección aislada de la lesión aórtica. No obstante, en algunos casos el proceso secundario no está relacionado o puede estar tan avanzado que la corrección quirúrgica de la lesión aórtica no será suficiente por sí sola. La disfunción valvular auriculoventricular como lesión primaria no provoca la enfermedad valvular aórtica secundaria. En estos casos, la valvulopatía aórtica se trata por derecho propio.

ENFERMEDAD MITRAL Y TRICUSPÍDEA

Es frecuente que la insuficiencia valvular tricuspídea coexista con enfermedad de la VM en el momento en que el paciente acude para la cirugía. Tradicionalmente, esta insuficiencia no se corregía, ya que se aceptaba que era «funcional» y que la corrección de la IMi solucionaba la IT. No obstante, los estudios más recientes han cuestionado este razonamiento y los datos apuntan a que los pacientes evolucionan mucho peor cuando su enfermedad tricuspídea se deja sin tratar durante la cirugía, tanto en relación con los síntomas a largo plazo como con la supervivencia. La IT también puede empeorar en el período de seguimiento en pacientes que inicialmente no tienen IT o una IT leve o moderada en el momento de la cirugía de la VM.[94,100] Los pacientes que no se someten a una reparación tricuspídea en el momento de la cirugía tienen una incidencia mayor de IT significativa y también de ICC en el seguimiento a largo plazo,[101,102] aunque los pacientes sin signos de insuficiencia cardíaca derecha pueden ser una excepción a este paradigma.[95] Las tasas de mortalidad son altas cuando se repiten los procedimientos para corregir la IT, hasta del 30%.[93]

ENFERMEDAD AÓRTICA Y MITRAL

Los pacientes con enfermedad valvular aórtica primaria también tienen en ocasiones una enfermedad secundaria de la VM. La reparación o sustitución de la VM está indicada cuando la causa es reumática y en presencia de IMi o estenosis moderadas. La IMi no es poco frecuente en pacientes con EA degenerativa, cabe suponer que como consecuencia de la dilatación y la sobrecarga de presión del VI. Asimismo, la reparación de la VM está claramente indicada cuando la IMi es grave, pero la mayoría de las IMi se dejan evolucionar porque los datos sobre el umbral de intervención son contradictorios.[103-105] En el pasado, algunos autores han propuesto que los pacientes que se someten a cirugías aórtica y mitral simultáneas deben recibir una segunda prótesis en la VM, y no su reparación. No obstante, esta afirmación no parece estar justificada ante los resultados que se obtienen actualmente con la reparación de la VM, y debe hacerse todo lo posible por intentarlo en esta situación. Gillinov et al.[106] han demostrado mejores supervivencias con este abordaje.

Reintervención

El éxito y los mejores resultados a largo plazo obtenidos con la cirugía cardíaca en los años ochenta y noventa hicieron que millones de pacientes sobrevivieran a la cirugía cardíaca en todo el mundo. A medida que van envejeciendo, cada vez más casos necesitarán una reintervención con cirugía valvular para las complicaciones relacionadas con las válvulas o por la progresión de la enfermedad valvular nativa.

La cirugía valvular en caso de reintervención es más compleja en comparación con la primera cirugía, debido a la presencia de adherencias pericárdicas, la permeabilidad de los injertos de derivación, una disfunción cardíaca a menudo ya avanzada con hipertensión pulmonar y los problemas técnicos derivados del nuevo recambio de las válvulas cardíacas. El riesgo de mortalidad es mayor que el de la primera cirugía, aunque ha descendido en los últimos años, describiendo algunos centros tasas menores del 5%.

Las indicaciones de la cirugía son ligeramente diferentes en las reintervenciones, ya que el riesgo de muerte operatoria puede ser mayor que los beneficios si aplicamos las mismas indicaciones convencionales que en la primera cirugía. La consideración principal a tener en cuenta al decidir si se ofrece la reintervención valvular es el alivio de los síntomas más que prolongar la esperanza de vida. En algunos casos, la reintervención tiene como objetivo el beneficio de supervivencia, por ejemplo, en pacientes jóvenes con DVE y en los que tienen una enfermedad valvular que, en caso contrario, sería mortal, como sucede en la endocarditis.

Los pacientes que necesitan la reintervención presentan unos problemas quirúrgicos únicos. A menudo reciben tratamiento médico hasta que su enfermedad es avanzada, y la cirugía se realiza solo cuando ya no hay más opciones. Por tanto, muchos pacientes tienen una función mala del VI, están gravemente comprometidos o debilitados o con mala situación funcional o son ancianos con enfermedades asociadas. Es necesario que el estudio diagnóstico preoperatorio sea exhaustivo, ya que los fallos más pequeños pueden precipitar una catástrofe. El cateterismo cardíaco delimita la anatomía coronaria y mide las presiones pulmonares. La TC es útil para definir la relación entre las cámaras cardíacas y los grandes vasos y el esternón, y la reentrada por vía esternal puede considerarse tan peligrosa que se necesitan abordajes quirúrgicos o transcatéter alternativos. Asimismo, es necesario evaluar mediante ecocardiografía todas las válvulas cardíacas, ya que muchos pacientes tienen disfunciones valvulares múltiples. También deben obtenerse todos los detalles de los procedimientos cardíacos realizados con anterioridad, ya que las dificultades, observaciones o complicaciones encontradas pueden ser relevantes para el procedimiento que se programe. En pacientes mayores es necesaria la detección sistemática de la enfermedad vascular periférica, ya que pueden necesitar canulación de vasos periféricos para la circulación extracorpórea y, en ocasiones, puede salvarles la vida.

Los principios de la reparación o sustitución quirúrgica son parecidos a los aplicables en la cirugía valvular primaria. Cuando las válvulas se puedan reparar, seguirá siendo el tratamiento de elección. Si una reparación valvular anterior fracasó, no hace obligada la sustitución valvular si la válvula aún puede repararse con facilidad. Si se requiere la sustitución valvular, la elección de la prótesis debe valorarse frente a los riesgos de la anticoagulación y la probabilidad y los riesgos de otra reintervención futura en caso de degeneración de una válvula biológica. En ocasiones, el cirujano puede elegir reemplazar una válvula protésica que funciona con normalidad, es decir, reemplazar la válvula mecánica con una bioprótesis, de manera que el paciente pueda suspender la anticoagulación o evitar la DVE futura inevitable, por ejemplo, el paciente con una válvula porcina funcionante durante 10 años que ahora requiera otro procedimiento cardíaco.

Endocarditis

Aunque el tratamiento médico sigue siendo el pilar del tratamiento de la mayoría de los casos de endocarditis bacteriana, la cirugía tiene una función esencial que puede salvar la vida en los casos complicados. El comentario detallado del tratamiento quirúrgico de la endocarditis queda fuera del ámbito de este capítulo.

El diagnóstico se basa habitualmente en las lesiones características que se ven en la ecocardiografía, con o sin hemocultivos positivos (v. capítulo 43). La ETE es el estudio más sensible y específico para definir las lesiones de la endocarditis, y se realiza en la mayoría de los casos para evaluar las indicaciones de la cirugía. Esta será urgente cuando el paciente acuda con una insuficiencia cardíaca que ponga su vida en peligro. El momento de la operación en otras indicaciones no está tan claro, si bien se prefiere en general una cirugía temprana.[107] Una excepción es la presencia de un accidente cerebrovascular embólico, en cuyo caso la cirugía temprana comporta un riesgo mayor de extensión de la hemorragia causante del accidente cerebrovascular.[108] El umbral de la cirugía tiende a ser mayor en la endocarditis derecha.

Los principios del tratamiento quirúrgico son el desbridamiento de todos los tejidos infectados, el drenaje de los abscesos y la corrección de la disfunción hemodinámica. Después del desbridamiento, se reconstruye el anillo valvular si está afectado y se repara la válvula si es viable, o se reemplaza. Los abscesos de la raíz aórtica necesitan habitualmente

la sustitución de la raíz y la elección de la prótesis valvular depende de la preferencia del cirujano. Los aloinjertos y autoinjertos son más resistentes a la infección, pero la reinfección de una válvula recién implantada es poco frecuente gracias al desbridamiento y al tratamiento mantenido con antibióticos, con independencia del tipo de prótesis empleado.

Cardiopatía isquémica

Las cardiopatías isquémicas y valvulares coexisten con frecuencia, haciendo más compleja la toma de decisiones y el tratamiento quirúrgico. Aunque, ciertamente, el paciente con enfermedad avanzada puede solicitar atención médica con isquemia e ICC, en la mayoría de los casos predomina una enfermedad en el momento de la presentación y la otra es un hallazgo más casual. El tratamiento dependerá del cuadro clínico predominante.

HALLAZGO DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA VALVULAR

Los pacientes con factores de riesgo de EAC, como la edad avanzada, que requieren una cirugía cardíaca valvular se someten en general a una angiografía para la detección sistemática en el preoperatorio porque la presencia de EAC concomitante reduce la supervivencia después de la cirugía cardíaca valvular.[109] Es más, la presencia de EAC puede provocar la distribución en parches de la solución cardiopléjica, lo que complica la conservación del miocardio. La región subendocárdica es más vulnerable a los problemas de protección y a la lesión intraoperatoria en presencia de una cardiopatía isquémica, en especial en caso de hipertrofia del VI. Cuando la función ventricular es mala, el hallazgo de la EAC puede ser un factor contribuyente. La RM es útil para identificar el miocardio isquémico o infartado y para definir la posible utilidad del injerto de derivación.

La mayoría de los cirujanos realizan el IDAC en el momento de la cirugía cardíaca valvular cuando las lesiones coronarias son críticas (estenosis > 70% en una arteria coronaria proximal o > 50% en la arteria coronaria principal izquierda). La cirugía consiste clásicamente en un injerto de arteria mamaria interna en la arteria descendente anterior izquierda y de conductos venosos en los demás vasos. Aunque la realización simultánea de la cirugía de derivación arterial coronaria se asocia a tasas de mortalidad perioperatorias más altas en comparación con la cirugía valvular aislada, no hay datos que hagan pensar que este resultado se deba al procedimiento quirúrgico adicional sino que, probablemente, refleje el aumento de riesgo de la cirugía valvular en caso de una cardiopatía isquémica concurrente. Si no se implanta una derivación en las lesiones coronarias críticas, el riesgo de IM en el perioperatorio es mayor.

Los procedimientos escalonados en los que se realiza la revascularización percutánea coronaria seguida por la cirugía valvular son una alternativa para el tratamiento de la EAC concomitante. La revascularización antes de la cirugía permite realizar la cirugía valvular con rapidez, con tiempos de isquemia y circulación extracorpórea más breves. Si se sigue este abordaje, es importante valorar el momento de la intervención percutánea en relación con la cirugía valvular y el tratamiento antiagregante necesario.

HALLAZGO DE UNA ENFERMEDAD VALVULAR EN PACIENTES CORONARIOS

El diagnóstico casual de la anatomía patológica valvular en pacientes que se van a someter a una cirugía cardíaca no valvular, en especial a la cirugía coronaria, es cada vez más frecuente gracias a la utilización más amplia de la ecocardiografía en el estudio diagnóstico de las enfermedades cardiovasculares. Si el hallazgo de la enfermedad valvular es realmente casual, los pacientes se mantienen asintomáticos por definición. Las indicaciones de la cirugía valvular en los pacientes valvulares asintomáticos (v. comentario precedente) también se aplican al paciente que se somete a la cirugía de derivación arterial coronaria. Por ejemplo, la EA o la IMi graves requieren corrección quirúrgica.

Los pacientes que se someten a una cirugía de derivación coronaria que tienen lesiones valvulares que no justifican la cirugía por sí solas suponen un dilema diagnóstico. Es el caso de los pacientes con grados moderados de insuficiencia o estenosis valvulares, en los que deben equilibrarse los riesgos de la cirugía valvular concurrente y la velocidad esperada de progresión de la enfermedad si se deja la válvula sin tratamiento y también la probabilidad y las implicaciones de la reintervención en el futuro. La enfermedad no tratada puede evolucionar de tal forma que el paciente necesite la reintervención en el futuro, con un riesgo más alto. Otra consideración importante es saber si la válvula es reparable o si requiere la sustitución. El umbral de intervención puede ser menor en pacientes con válvulas reparables, pero la decisión de la sustitución valvular debe tomarse muy en serio cuando la válvula con disfunción moderada es irreparable. La válvula nativa con enfermedad moderada se reemplaza con una válvula protésica, con el riesgo de provocar otro problema como consecuencia de la prótesis. La edad también es importante, ya que los pacientes más jóvenes reciben en general un tratamiento más agresivo al contrario que en los ancianos, en los que se puede ignorar el tratamiento de las lesiones moderadas.

ESTENOSIS AÓRTICA EN PACIENTES QUE RECIBEN UN INJERTO DE DERIVACIÓN ARTERIAL CORONARIA

La EA es la enfermedad valvular diagnosticada con mayor frecuencia. Los ancianos que se someten a un IDAC tienen con frecuencia una EA leve o moderada coexistente. La revisión de los datos publicados muestra que el gradiente de la EA avanza a una velocidad de 5 a 10 mmHg/año y que el área valvular disminuye aproximadamente en 0,1 cm^2/año.[40] Por lo tanto, se debe ofrecer la SuVa concurrente a los pacientes más jóvenes o más mayores que tienen una esperanza de vida mayor de 5 años que tengan estenosis moderada, ya que es probable que aparezca una EA sintomática en el futuro. La sustitución valvular concurrente en esta indicación no aumenta sustancialmente la tasa de mortalidad, pero la reintervención para la SuVA en presencia de injertos coronarios permeables comporta tradicionalmente un riesgo significativo. Como consecuencia, se ha aumentado la recomendación de la SuVA por EA moderada en pacientes sometidos a IDAC hasta la recomendación de clase I y nivel de evidencia B en las directrices de revascularización más recientes.[110] La presencia de una calcificación valvular significativa o de restricciones muy importantes del movimiento de las valvas en la ecocardiografía es otro indicador de enfermedad agresiva, y la SuVA puede ser razonable en esta indicación incluso en pacientes con EA leve (gradiente < 25 mmHg).[10]

INSUFICIENCIA MITRAL EN PACIENTES QUE RECIBEN UN INJERTO DE DERIVACIÓN ARTERIAL CORONARIA

Aunque en los pacientes sometidos a un IDAC puede encontrarse una IMi degenerativa o reumática no sospechada, en la inmensa mayoría de los pacientes con IMi la etiología subyacente es isquémica. Nuestros conocimientos sobre la IMi isquémica han mejorado de forma espectacular en el último decenio. El mecanismo es complejo, pero fundamentalmente es consecuencia del desplazamiento de los músculos papilares, que provoca el anclaje de las valvas y limita su movimiento (disfunción tipo IIIB).

La IMi isquémica grave siempre se ha considerado una indicación de clase I para la cirugía concomitante de la VM,[10] pero el tratamiento de la IMi isquémica moderada ha sido más controvertido. Los datos obtenidos a comienzos de los años noventa indican que se puede ignorar una IMi isquémica moderada en el momento del IDAC,[111] mientras que los datos más recientes apoyan de forma abrumadora la reparación valvular concomitante en caso de IMi isquémica moderada (3+) en la mayoría de los casos. Aklog et al. han demostrado que el IDAC solo no corrige de forma fiable la IMi moderada, y el 90% de los pacientes quedan con una IMi 2+ o mayor (fig. 46-12, *A*).[112] Este y otros estudios también han demostrado la reducción importante del grado de la IMi isquémica en el intraoperatorio y la decisión de intervenir debe basarse en la eco transtorácica preoperatoria. Aklog et al. también han demostrado que se puede llevar a cabo una anuloplastia mitral concomitante con un riesgo operatorio menor del 4%.[113] Los pacientes con IMi de grado 2 a 3+ representan un problema particular, en especial si son ancianos y si tienen enfermedades asociadas que incrementen el riesgo de la cirugía concomitante de la VM. Para tener en cuenta los factores que indican que la IMi isquémica es crónica y fisiológicamente significativa (como la disfunción ventricular, la FA y la dilatación auricular izquierda) es importante llevar a cabo una prueba de provocación en el intraoperatorio, y puede ser muy útil en casos dudosos (fig. 46-12, *B*).[114] La cirugía óptima de la IMi isquémica aún no está bien definida.[115] Actualmente se está llevando a cabo un estudio aleatorizado patrocinado por los

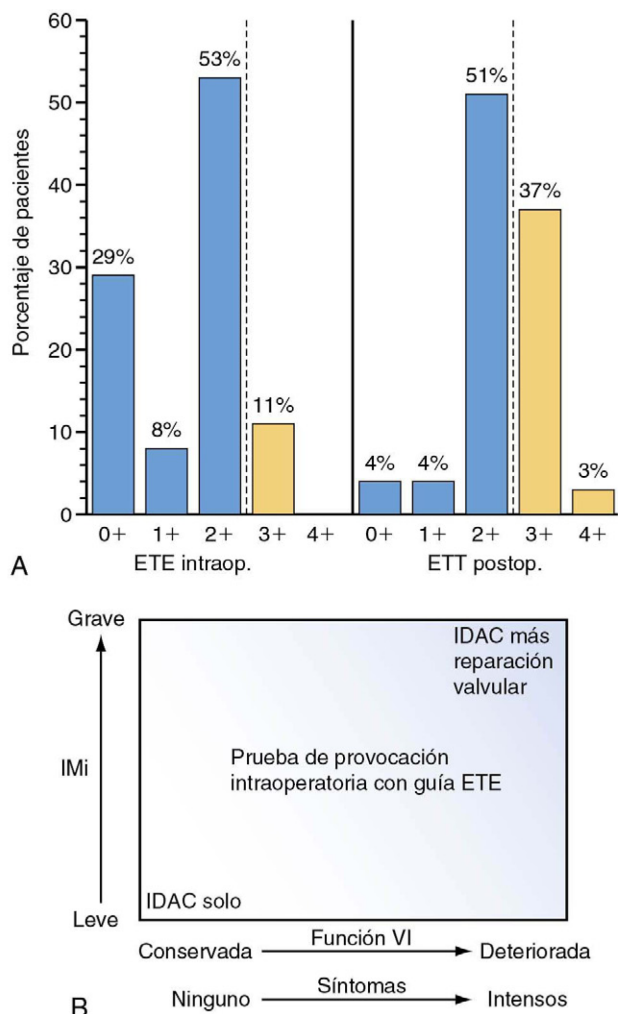


FIGURA 46-12 Insuficiencia mitral *(IMi)* isquémica en el momento del injerto de derivación arterial coronaria *(IDAC)*. **A.** Se demuestra que el IDAC solo no corrige la IMi isquémica moderada y la ecocardiografía transesofágica *(ETE)* intraoperatoria reduce el grado de la IMi isquémica. Todos los pacientes tenían una IMi 3+ en el preoperatorio y se sometieron a un IDAC solo.[112] **B.** Toma de decisiones en la IMi isquémica en el momento del IDAC.[114] *ETT*, ecocardiografía transtorácica; *VI*, ventrículo izquierdo.

National Institutes of Health (NIH) para comparar la reparación de la VM, habitualmente mediante la anuloplastia, con sustitución de la VM en caso de IMi isquémica.

Fibrilación auricular

El tratamiento quirúrgico de la FA se basa en la operación de tipo *maze* o laberinto, desarrollada por Cox en los años ochenta.[116] La operación parece ser eficaz curando la FA en el 80 al 90% de los pacientes. Consiste en practicar incisiones que van rodeando las entradas venosas auriculares para detener la propagación de los impulsos auriculares anómalos, que habitualmente se originan alrededor de ellas (v. capítulo 20). No obstante, el procedimiento clásico del laberinto consistía en crear una red compleja de incisiones auriculares que prolongaban la cirugía y se asociaban a una mayor morbilidad. Por este motivo, los cirujanos no se muestran muy favorables a realizar este procedimiento, a pesar de su eficacia.

La disponibilidad de tecnologías que permiten a los cirujanos realizar con facilidad la ablación alrededor de las venas pulmonares sin la complejidad y la morbilidad asociadas a la cirugía original de tipo «corta y cose» han hecho renacer el interés por la cirugía de la FA. Varios dispositivos y fuentes de energía comercializados, como la radiofrecuencia, la crioterapia, el láser, las microondas y la ecografía, permiten al cirujano crear lesiones transmurales en la aurícula sin practicar incisiones quirúrgicas. Estas lesiones transmurales son tan eficaces como las lesiones originales de tipo corta y cose y, aunque el objetivo reside principalmente en aislar la vena pulmonar, también se pueden crear otras lesiones en la aurícula izquierda y derecha que simulan una operación de tipo *maze* completa, con lo que mejora la eficacia en comparación con el aislamiento de la vena pulmonar sola. La ablación de una FA puede realizarse por vía epicárdica mediante sondas y pinzas comerciales, antes de que el cirujano comience la circulación extracorpórea, o por vía endocárdica, abriendo la aurícula para reparar la válvula mitral. Los dispositivos modernos son relativamente sencillos de aplicar, no requieren una habilidad quirúrgica muy especializada y no prolongan la operación más de lo debido. La cirugía simultánea de la FA es ahora el tratamiento de referencia para los pacientes sometidos a la cirugía cardíaca valvular que tienen antecedentes de FA, y la orejuela auricular izquierda se escinde o se sobresutura en el momento de la cirugía de la VM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gott VL, Alejo DE, Cameron DE. Mechanical heart valves: 50 years of evolution. *Ann Thorac Surg* 2003;76(6):S2230-S2239.
2. Edmunds LH Jr. Evolution of prosthetic heart valves. *Am Heart J* 2001;141(5):849-855.
3. Starr A, Edwards ML. Mitral replacement: clinical experience with a ball-valve prosthesis. *Ann Surg* 1961;154:726-740.
4. Carpentier A. Cardiac valve surgery—the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:323-337.
5. Carpentier A, Deloche A, Dauptain J, et al. A new reconstructive operation for correction of mitral and tricuspid insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971;61:1-13.
6. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis. *Circulation* 2002;106:3006-3008.
7. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-1607.
8. Cardiac Surgery Database Executive Summary: 10 Years. STS report period ending 12/31/2010. Accessed at www.sts.org.
9. Gammie JS, Sheng S, Griffith BP, et al. Trends in mitral valve surgery in the United States: results from the Society of Thoracic Surgeons adult cardiac database. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1431-1439.
10. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2008;118:e523-e661.
11. Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, et al. Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study. *Lancet* 2003;361:1241-1246.
12. Salzberg SP, Filsoufi F, Anyanwu A, et al. High-risk mitral valve surgery: perioperative hemodynamic optimization with nesiritide (BNP). *Ann Thorac Surg* 2005;80:502-506.
13. Aris A, Camara ML, Montiel J, et al. Ministernotomy versus median sternotomy for aortic valve replacement: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1583-1587.
14. Bonacchi M, Prifti E, Giunti G, et al. Does ministernotomy improve postoperative outcome in aortic valve operation? A prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 2002;73:460-465.
15. Dogan S, Dzemali O, Wimmer-Greinecker G, et al. Minimally invasive versus conventional aortic valve replacement: a prospective randomized trial. *J Heart Valve Dis* 2003;12:76-80.
16. Sharony R, Grossi EA, Saunders PC, et al. Propensity score analysis of a six-year experience with minimally invasive isolated aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis* 2004;13:887-893.
17. Nifong LW, Chitwood WR, Pappas PS, et al. Robotic mitral valve surgery: a United States multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1395-1404.
18. Casselman FP, Van Slycke S, Wellens F, et al. Mitral valve surgery can now routinely be performed endoscopically. *Circulation* 2003;108(Suppl 1):II48-II54.
19. Kaempchen S, Guenther T, Toschke M, et al. Assessing the benefit of biological valve prostheses: cumulative incidence (actual) vs. Kaplan-Meier (actuarial) analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:710-713, discussion 713-714.
20. Grunkemeier GL, Anderson RP, Miller DC, et al. Time-related analysis of nonfatal heart valve complications: cumulative incidence (actual) versus Kaplan-Meier (actuarial). *Circulation* 1997;96(9 Suppl):II70-II74, discussion II74-II75.
21. Grunkemeier GL, Wu Y. "Our complication rates are lower than theirs": statistical critique of heart valve comparisons. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:290-300.
22. Attila V, Heikkinen J, Biancari F, et al. A retrospective comparative study of aortic valve replacement with St. Jude medical and Medtronic Hall prostheses: a 20-year follow-up study. *Scand Cardiovasc J* 2002;36:53-59.
23. Masters RG, Helou J, Pipe AL, et al. Comparative clinical outcomes with St. Jude Medical, Medtronic Hall and CarboMedics mechanical heart valves. *J Heart Valve Dis* 2001;10:403-409.
24. Fiore AC, Barner HB, Swartz MT, et al. Mitral valve replacement: randomized trial of St. Jude and Medtronic Hall prostheses. *Ann Thorac Surg* 1998;66:707-712, discussion 712-713.
25. Borger MA, Carson SM, Ivanov J, et al. Stentless aortic valves are hemodynamically superior to stented valves during mid-term follow-up: a large retrospective study. *Ann Thorac Surg* 2005;80:2180-2185.
26. Walther T, Falk V, Langebartels G, et al. Regression of left ventricular hypertrophy after stentless versus conventional aortic valve replacement. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999;11:18-21.
27. O'Brien MF, Harrocks S, Stafford EG, et al. The homograft aortic valve: a 29-year, 99. 3% follow up of 1022 valve replacements. *J Heart Valve Dis* 2001;10:334-344, discussion 335.
28. Ali M, Iung B, Lansac E, et al. Homograft replacement of the mitral valve: eight-year results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:529-534.
29. McKeown PP, Gutterman D. Executive summary: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 2005;128(2 Suppl):1S-5S.
30. Hogue CW Jr, Creswell LL, Gutterman DD, et al. Epidemiology, mechanisms, and risks: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 2005;128(2 Suppl):9S-16S.

31. Podgoreanu MV, Mathew JP. Prophylaxis against postoperative atrial fibrillation: current progress and future directions. *JAMA* 2005;294:3140-3142.
32. Onalan O, Lashevsky I, Crystal E. Prophylaxis and management of postoperative atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep* 2005;7:382-390.
33. Sundt TM, Zehr KJ, Dearani JA, et al. Is early anticoagulation with warfarin necessary after bioprosthetic aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1024-1031.
34. di Marco F, Meneghetti G, Gerosa G. Early anticoagulation after aortic valve replacement with bioprostheses: time to abandon it? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1482-1483.
35. Moinuddeen K, Quin J, Shaw R, et al. Anticoagulation is unnecessary after biological aortic valve replacement. *Circulation* 1998;98(19 Suppl):II95-II98, discussion II98-II99.
36. Gherli T, Colli A, Nicolini F. Incidence of anticoagulation in patients with bioprostheses. *J Heart Valve Dis* 2004;13(Suppl 1):S88-S89.
37. Bridges CR, Edwards FH, Peterson ED, et al. Cardiac surgery in nonagenarians and centenarians. *J Am Coll Surg* 2003;197:347-356.
38. Pereira JJ, Balaban K, Lauer MS, et al. Aortic valve replacement in patients with mild or moderate aortic stenosis and coronary bypass surgery. *Am J Med* 2005;118:735-742.
39. Smith WT, Ferguson TB Jr, Ryan T, et al. Should coronary artery bypass graft surgery patients with mild or moderate aortic stenosis undergo concomitant aortic valve replacement? A decision analysis approach to the surgical dilemma. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1241-1247.
40. Filsoufi F, Aklog L, Adams DH, et al. Management of mild to moderate aortic stenosis at the time of coronary artery bypass grafting. *J Heart Valve Dis* 2002;11(Suppl 1):S45-S49.
41. Levy F, Laurent M, Monin JL, et al. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and long-term outcome—a European multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1466-1472.
42. Bach DS, Cartier PC, Kon ND, et al. Impact of implant technique following freestyle stentless aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1107-1113, discussion 1112-1113.
43. Eriksson MJ, Brodin LA, Dellgren GN, et al. Rest and exercise hemodynamics of an extended stentless aortic bioprosthesis. *J Heart Valve Dis* 1997;6:653-660.
44. Bach DS, Kon ND, Dumesnil JG, et al. Ten-year outcome after aortic valve replacement with the freestyle stentless bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2005;80:480-486, discussion 486-487.
45. Jin XY, Zhang ZM, Gibson DG, et al. Effects of valve substitute on changes in left ventricular function and hypertrophy after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 1996;62:683-690.
46. Walther T, Falk V, Langebartels G, et al. Prospectively randomized evaluation of stentless versus conventional biological aortic valves: impact on early regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1999;100(19 Suppl):II6-II10.
47. Westaby S, Horton M, Jin XY, et al. Survival advantage of stentless aortic bioprostheses. *Ann Thorac Surg* 2000;70:785-790, discussion 781-790.
48. D'Onofrio A, Cresce GD, Bolgan I, et al. Clinical and hemodynamic outcomes after aortic valve replacement with stented and stentless pericardial xenografts: a propensity-matched analysis. *J Heart Valve Dis* 2011;20:319-326.
49. Dellgren G, Feindel CM, Bos J, et al. Aortic valve replacement with the Toronto SPV: long-term clinical and hemodynamic results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:698-702.
50. Knott-Craig CJ, Elkins RC, Santangelo KL, et al. Aortic valve replacement: comparison of late survival between autografts and homografts. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1327-1332.
51. Stelzer P, Weinrauch S, Tranbaugh RF. Ten years of experience with the modified Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:1091-1100.
52. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart* 2005;92:1022-1029.
53. Hanayama N, Christakis GT, Mallidi HR, et al. Determinants of incomplete left ventricular mass regression following aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Card Surg* 2005;20:307-313.
54. Blackstone EH, Cosgrove DM, Jamieson WR, et al. Prosthesis size and long-term survival after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:783-796.
55. Howell NJ, Keogh B, Ray D, et al. Patient-prosthesis mismatch in patients with aortic stenosis undergoing isolated aortic valve replacement does not affect survival. *Ann Thorac Surg* 2010;89:60-64.
56. Rao V, Jamieson WR, Ivanov J, et al. Prosthesis-patient mismatch affects survival after aortic valve replacement. *Circulation* 2000;102(19 Suppl 3):III5-III9.
57. Garatti A, Mori F, Innocente F, et al. Aortic valve replacement with 17 mm mechanical prostheses: is patient-prosthesis mismatch a relevant phenomenon? *Ann Thorac Surg* 2011;91:71-78.
58. LaPar DJ, Ailawadi G, Bhamidipati CM, et al. Small prosthesis size in aortic valve replacement does not affect mortality. *Ann Thorac Surg* 2011;92:880-888.
59. Minakata K, Schaff HV, Zehr KJ, et al. Is repair of aortic valve regurgitation a safe alternative to valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:645-653.
60. Casselman FP, Gillinov AM, Akhrass R, et al. Intermediate-term durability of bicuspid aortic valve repair for prolapsing leaflet. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:302-308.
61. Alsoufi B, Borger MA, Armstrong S, et al. Results of valve preservation and repair for bicuspid aortic valve insufficiency. *J Heart Valve Dis* 2005;14:752-758, discussion 758-759.
62. Leyh RG, Schmidtke C, Sievers HH, et al. Opening and closing characteristics of the aortic valve after different types of valve-preserving surgery. *Circulation* 1999;100:2153-2160.
63. Sarsam MA, Yacoub M. Remodeling of the aortic valve annulus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:435-438.
64. David TE, Ivanov J, Armstrong S, et al. Aortic valve-sparing operations in patients with aneurysms of the aortic root or ascending aorta. *Ann Thorac Surg* 2002;74:S1758-S1761, discussion S1792-S1799.
65. David TE. Aortic valve-sparing operations for aortic root aneurysm. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13:291-296.
66. Chiappini B, Camurri N, Loforte A, et al. Outcome after aortic valve replacement in octogenarians. *Ann Thorac Surg* 2004;78:85-89.
67. Sundt TM, Bailey MS, Moon MR, et al. Quality of life after aortic valve replacement at the age of >80 years. *Circulation* 2000;102(19 Suppl 3):III70-III74.
68. Vaquette B, Corbineau H, Laurent M, et al. Valve replacement in patients with critical aortic stenosis and depressed left ventricular function: predictors of operative risk, left ventricular function recovery, and long-term outcome. *Heart* 2005;91:1324-1329.
69. Sharony R, Grossi EA, Saunders PC, et al. Aortic valve replacement in patients with impaired ventricular function. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1808-1814.
70. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, et al. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:82-90.
71. Elahi MM, Osman KA, Bhandari M, et al. Does the type of prosthesis influence the incidence of permanent pacemaker implantation following isolated aortic valve replacement? *Heart Surg Forum* 2005;8:E396-E400.
72. Cohen G, David TE, Ivanov J, et al. The impact of age, coronary artery disease, and cardiac comorbidity on late survival after bioprosthetic aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:273-284.
73. Ashikkmina EA, Schaff HV, Dearani JA, et al. Aortic valve replacement in the elderly: determinants of late outcome. *Circulation* 2011;124:1070-1078.
74. Banbury MK, Cosgrove DM III, White JA, et al. Age and valve size effect on the long-term durability of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2001;72:753-757.
75. McClure RS, Narayanasamy N, Wiegerinck BA, et al. Late outcomes for aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial prosthesis: up to 17-year follow-up in 1,000 patients. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1410-1416.
76. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005;352:875-883.
77. Bolling SF. Mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Heart Valve Dis* 2002;11(Suppl 1):S26-S31.
78. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, et al. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:381-387.
79. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:674-681.
80. Maisano F, Caldarola A, Blasio A, et al. Midterm results of edge-to-edge mitral valve repair without annuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1987-1997.
81. Bhudia SK, McCarthy PM, Smedira NG, et al. Edge-to-edge (Alfieri) mitral repair: results in diverse clinical settings. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1598-1606.
82. Franzen O, van der Heyden J, Baldus S, et al. MitraClip therapy in patients with end-stage systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:569-576.
83. Nowicki ER, Birkmeyer NJ, Weintraub RW, et al. Multivariable prediction of in-hospital mortality associated with aortic and mitral valve surgery in Northern New England. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1966-1977.
84. Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, et al. Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation: a multivariate analysis. *Circulation* 1995;91:1022-1028.
85. Meimoun P, Zeghdi R, D'Attelis N, et al. Frequency, predictors, and consequences of atrioventricular block after mitral valve repair. *Am J Cardiol* 2002;89:1062-1066.
86. Moss RR, Humphries KH, Gao M, et al. Outcome of mitral valve repair or replacement: a comparison by propensity score analysis. *Circulation* 2003;108(Suppl 1):II90-II97.
87. Braunberger E, Deloche A, Berrebi A, et al. Very long-term results (more than 20 years) of valve repair with Carpentier's techniques in nonrheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation* 2001;104(Suppl 1):I8-I11.
88. Chauvaud S, Fuzellier JF, Berrebi A, et al. Long-term (29 years) results of reconstructive surgery in rheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation* 2001;104(12 Suppl 1):I12-I15.
89. Marchand MA, Aupart MR, Norton R, et al. Fifteen-year experience with the mitral Carpentier-Edwards PERIMOUNT pericardial bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2001;71(5 Suppl):S236-S239.
90. Eric Jamieson WR, Marchand MA, Pelletier CL, et al. Structural valve deterioration in mitral replacement surgery: comparison of Carpentier-Edwards supra-annular porcine and perimount pericardial bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:297-304.
91. Jamieson WR, Riess FC, Raudkivi PJ, et al. Medtronic mosaic porcine bioprosthesis: assessment of 12-year performance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:302-307.
92. Ruel M, Chan V, Bédard P, et al. Very long-term survival implications of heart valve replacement with tissue versus mechanical prosthesis in adults <60 years of age. *Circulation* 2007;116(11 Suppl):I294-I300.
93. McCarthy PM, Bhudia SK, Rajeswaran J, et al. Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:674-685.
94. Dreyfus GD, Corbi PJ, Chan KM, et al. Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? *Ann Thorac Surg* 2005;79:127-132.
95. Yilmaz O, Suri RM, Dearani JA, et al. Functional tricuspid regurgitation at the time of mitral valve repair for degenerative leaflet prolapse: the case for a selective approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:608-613.
96. Rizzoli G, Vendramin I, Nesseris G, et al. Biological or mechanical prostheses in tricuspid position? A meta-analysis of intra-institutional results. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1607-1614.
97. Kaplan M, Kut MS, Demirtas MM, et al. Prosthetic replacement of tricuspid valve: bioprosthetic or mechanical. *Ann Thorac Surg* 2002;73:467-473.
98. Filsoufi F, Anyanwu AC, Salzberg S, et al. Long-term outcomes of tricuspid valve replacement in the current era. *Ann Thorac Surg* 2005;80:845-850.
99. Moraca RJ, Moon MR, Lawton JS, et al. Outcomes of tricuspid valve repair and replacement: a propensity analysis. *Ann Thorac Surg* 2009;87:83-89.
100. Gold JP. When should tricuspid valve replacement/repair accompany mitral valve surgery? *Adv Cardiol* 2004;41:133-139.
101. Matsunaga A, Duran CM. Progression of tricuspid regurgitation after repaired functional ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2005;112(9 Suppl):I453-I457.
102. Kirali K, Omeroglu SN, Uzun K, et al. Evolution of repaired and non-repaired tricuspid regurgitation in rheumatic mitral valve surgery without severe pulmonary hypertension. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004;12:239-245.
103. Absil B, Dagenais F, Mathieu P, et al. Does moderate mitral regurgitation impact early or mid-term clinical outcome in patients undergoing isolated aortic valve replacement for aortic stenosis? *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:217-222, discussion 222.
104. Barreiro CJ, Patel ND, Fitton TP, et al. Aortic valve replacement and concomitant mitral valve regurgitation in the elderly: impact on survival and functional outcome. *Circulation* 2005;112(9 Suppl):I443-I447.
105. Tassan-Mangina S, Metz D, Nazeyllas P, et al. Factors determining early improvement in mitral regurgitation after aortic valve replacement for aortic valve stenosis: a transthoracic and transesophageal prospective study. *Clin Cardiol* 2003;26:127-131.
106. Gillinov AM, Blackstone EH, Cosgrove DM III, et al. Mitral valve repair with aortic valve replacement is superior to double valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1372-1387.
107. Habib G, Avierinos JF, Thuny F. Aortic valve endocarditis: is there an optimal surgical timing? *Curr Opin Cardiol* 2007;22:77-83.
108. Byrne JG, Rezai K, Sanchez JA, et al. Surgical management of endocarditis: the Society of Thoracic Surgeons clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg* 2011;91:2012-2019.



109. Jones EL, Weintraub WS, Craver JM, et al. Interaction of age and coronary disease after valve replacement: implications for valve selection. *Ann Thorac Surg* 1994;58:378-384, discussion 384-385.
110. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124:2610-2642.
111. Duarte IG, Shen Y, MacDonald MJ, et al. Treatment of moderate mitral regurgitation and coronary disease by coronary bypass alone: late results. *Ann Thorac Surg* 1999;68:426-430.
112. Aklog L, Filsoufi F, Flores KQ, et al. Does coronary artery bypass grafting alone correct moderate ischemic mitral regurgitation? *Circulation* 2001;104(12 Suppl 1):I68-I75.
113. Filsoufi F, Aklog L, Byrne JG, et al. Current results of combined coronary artery bypass grafting and mitral annuloplasty in patients with moderate ischemic mitral regurgitation. *J Heart Valve Dis* 2004;13:747-753.
114. Byrne JG, Aklog L, Adams DH. Assessment and management of functional or ischaemic mitral regurgitation. *Lancet* 2000;355:1743-1744.
115. Magne J, Girerd N, Sénéchal M, et al. Mitral repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation: comparison of short-term and long-term survival. *Circulation* 2009;120(Suppl 1):S104-S111.
116. Cox JL, Schuessler RB, Cain ME, et al. Surgery for atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1989;1:67-73.

CAPÍTULO 47 Tratamiento percutáneo de la cardiopatía valvular

Steven R. Bailey

Perspectiva general

Cada año, decenas de miles de pacientes solicitan atención médica por una enfermedad valvular sintomática o con signos de disfunción miocárdica progresiva relacionados con una disfunción valvular subyacente.[1] La estenosis aórtica es la anatomía patológica valvular más frecuente en los ancianos y se presenta en el 1 al 2% de las personas mayores de 65 años y en más del 4% en las mayores de 85 años.[2] Actualmente, los pacientes con estenosis aórtica no son derivados para la sustitución valvular quirúrgica hasta que se desarrollan síntomas de angina, insuficiencia cardíaca (IC) o síncope.[3] Aunque el médico se ha basado generalmente en la aparición de estos síntomas, a menudo se presentan tarde en la evolución y, con frecuencia, en ancianos que ya presentan múltiples enfermedades asociadas. Cribier et al. introdujeron en 1986 la valvuloplastia aórtica percutánea con balón (VAPB)[4] como la primera opción terapéutica percutánea para pacientes con riesgo alto o no candidatos a la cirugía con múltiples enfermedades asociadas.

La enfermedad de la válvula mitral (VM), que solía manifestarse como estenosis mitral reumática, ahora es principalmente consecuencia de trastornos valvulares degenerativos, como en las válvulas mixomatosas, o de una insuficiencia mitral (IMi) funcional como consecuencia de isquemia o dilatación del miocardio.[5] Se han desarrollado nuevos procedimientos percutáneos que se centran en los tratamientos directos de la anatomía patológica de las valvas, la reducción del anillo mitral o la sustitución valvular percutánea.

Este capítulo se centra en las tecnologías percutáneas nuevas que se han desarrollado para tratar la enfermedad valvular aórtica y mitral en adultos y se valorarán los resultados actuales para determinar la posible función de los dispositivos percutáneos en la clínica.

Implantación percutánea de la válvula aórtica

En los ancianos, la sustitución valvular aórtica (SuVA) quirúrgica representa entre el 60 y el 70% de toda la cirugía valvular y, como tal, es la cirugía valvular cardíaca más frecuente que se realiza en los adultos. La SuVA quirúrgica se asocia a un riesgo de mortalidad perioperatoria aproximada del 3 al 4%, y aumenta al 5,5-6,8% cuando se combina con un injerto de derivación arterial coronaria (IDAC).[6-7] Por desgracia, un número importante de pacientes que pueden beneficiarse de la SuVA no son derivados o no acaban de recibir el procedimiento. En una encuesta de 92 centros de cardiología europeos se encontró que el 31,8% de los casos con enfermedad valvular aislada grave sintomática no se sometieron a la intervención, en su mayoría debido a las enfermedades asociadas que suponían un riesgo quirúrgico alto.[8]

Aunque la SuVA quirúrgica por estenosis aórtica es el único procedimiento que ha demostrado mejorar la tasa de mortalidad, la VAPB mejora los síntomas a corto plazo y disminuye la morbilidad. El riesgo de accidente cerebrovascular es menor del 0,5% y menos del 1% de los pacientes que se someten a la VAPB tienen una insuficiencia aórtica grave. La duración de los beneficios es impredecible, pero normalmente es menor de 1 año, y la necesidad de repetir los procedimientos ha limitado el número de pacientes que son candidatos a este procedimiento. Basándose en estas consideraciones, en las directrices del American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) se ha valorado esta indicación como una recomendación de clase IIb.[9]

La introducción de la tecnología de las prótesis coronarias y endovasculares dio lugar a un nuevo interés centrado en los tratamientos endovasculares, al demostrarse que una endoprótesis con un diámetro final expandido suficientemente grande como para tratar la aorta podía introducirse por vía percutánea. Andersen et al.[10] publicaron su experiencia con una válvula transluminal y sus resultados fomentaron el crecimiento de la sustitución de válvulas cardíacas por vía percutánea (SVCP) utilizando la tecnología basada en catéteres. Los primeros trabajos publicados por Paniagua et al.[11] explicaban la implantación de una válvula protésica desde abordajes transvasculares (transfemoral o transaxilar) y transapicales.[12] Diseñadas principalmente para tratar las válvulas aórticas estenóticas, esas tecnologías permiten implantar una válvula cardíaca protésica, lo que se conoce como *implantación transcatéter de una válvula aórtica* (ITVA), en una válvula aórtica nativa enferma sin necesidad de cirugía cardíaca abierta ni circulación extracorpórea.[13]

Válvulas aórticas percutáneas actuales

Válvula Edwards Sapien

La válvula cardíaca Edwards Sapien transcatéter fue el primer sistema de válvula percutánea implantada por vía sistémica en un estudio en personas.[14] Se trata de un sistema expansible mediante balón en el que la válvula de pericardio bovino está montada sobre el balón dentro de una endoprótesis de acero inoxidable (fig. 47-1) que se comprime mecánicamente sobre el balón de liberación en la sala de quirófano. Actualmente se comercializa en dos diámetros valvulares, de 23 y 26 mm, y se libera inicialmente sobre catéteres de diámetros de 22 y 24 Fr, respectivamente. Ambos diámetros valvulares son idóneos para la implantación en anillos aórticos de diámetros de 18 a 25 mm. Por su diámetro grande, estos catéteres requieren actualmente diámetros mínimos de 7 y 8 mm, respectivamente, de los vasos de acceso a través del abordaje transfemoral. Las modificaciones recientes que ha sufrido este dispositivo con la introducción de un soporte de cobalto-cromo, que permite contener unos pilares más finos, han reducido el perfil de liberación hasta 18 Fr. Las modificaciones del sistema de liberación también han incluido una vaina intravascular más grande que facilita la liberación del dispositivo en la aorta descendente, una mejor maniobrabilidad en esa zona y la posibilidad de disponer de diámetros

valvulares mayores. De esta forma, esperamos ampliar la población de pacientes que puedan recibir este tratamiento a la vez que se mejoran los resultados a corto plazo y se reducen las complicaciones.

Sistema de reparación valvular CoreValve de Medtronic

El sistema CoreValve consiste en un soporte autoexpansible de nitinol en el que se sutura una válvula pericárdica porcina (fig. 47-2). El diámetro del catéter de liberación se ha reducido desde los 25 Fr originales a los 18 Fr actuales.[15] Se comercializa con diámetros valvulares de 26 y 29 mm para permitir la implantación en el anillo de la válvula aórtica de un diámetro de 20 a 24 mm y 24 a 27 mm, respectivamente. El diámetro más pequeño de la vaina de liberación permite la implantación transfemoral en pacientes con un diámetro de la arteria ilíaca de 6 mm o más, lo que amplía su utilización en mujeres. A medida que ha ido aumentando la experiencia de los cirujanos intervencionistas se ha demostrado la tasa más baja de acontecimientos adversos cardíacos y cardiovasculares con CoreValve PHV de generaciones más modernas, así como una tasa de éxito del procedimiento primario más alta en comparación con las versiones anteriores del CoreValve.[16]

Evaluación del paciente y obtención de imágenes antes de la implantación transcatéter de la válvula aórtica

La ITVA está indicada actualmente para la implantación en pacientes con estenosis aórtica calcificada grave sintomática que requiere la SuVA con riesgo alto en la cirugía torácica abierta como consecuencia de las enfermedades asociadas y en pacientes que se consideren inoperables.

En la práctica clínica se ha producido un nuevo cambio con el desarrollo de equipos multidisciplinarios que evalúan a los pacientes antes de los procedimientos de ITVA. Normalmente, están formados por cardiólogos, cirujanos cardiotorácicos y vasculares, radiólogos, anestesiólogos, geriatras y fisioterapeutas. En la figura 47-3 se presenta un algoritmo para la evaluación de los pacientes en los que se plantee la ITVA.

En los pacientes sintomáticos, la cuantificación de la gravedad de la estenosis aórtica sigue basándose en técnicas ecocardiográficas



FIGURA 47-1 Válvula cardíaca percutánea Edwards Sapien y válvula cardíaca transcatéter Edwards Sapien. Este soporte de cobalto-cromo expansible con balón contiene una válvula y actualmente se comercializa en tamaños de 23 y 26 mm.

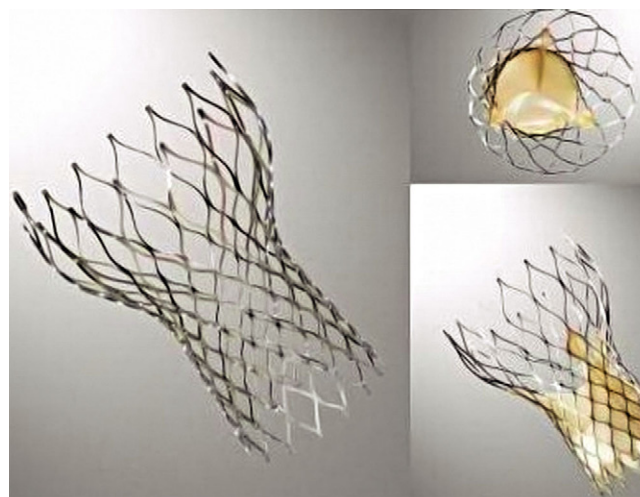


FIGURA 47-2 Bioprótesis aórtica CoreValve Revalving System de Medtronic.

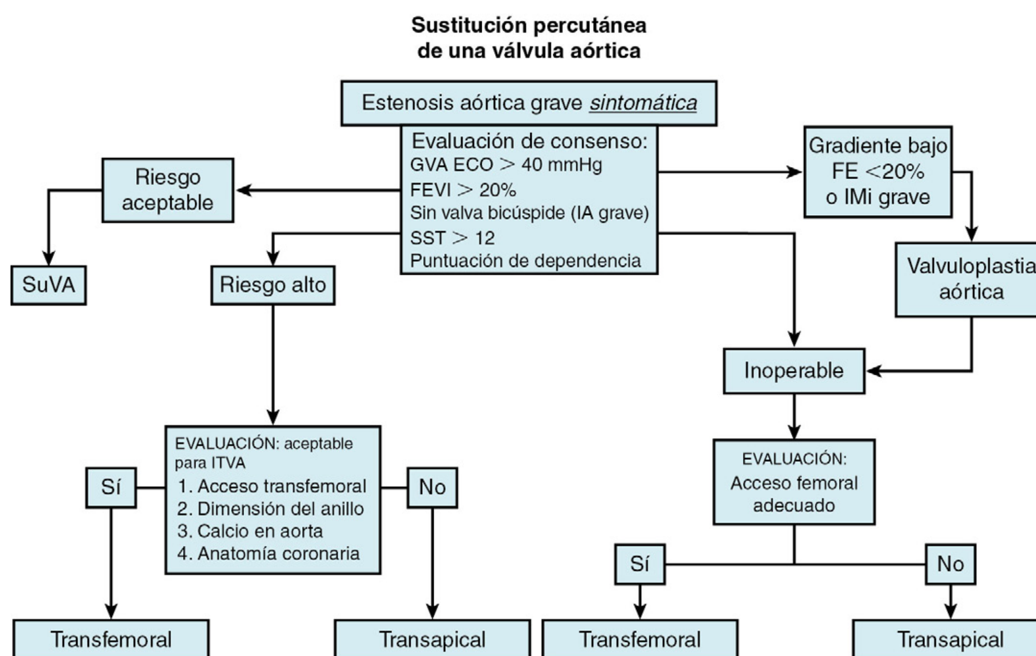


FIGURA 47-3 Evaluación del paciente con estenosis aórtica sintomática para la inserción transcatéter de una válvula aórtica. *ECO,* ecocardiografía; *FE,* fracción de eyección; *FEVI,* fracción de eyección ventricular izquierda; *GVA,* gradiente de la válvula aórtica; *IMi,* insuficiencia mitral; *ITVA,* implantación transcatéter de la válvula aórtica; *SST,* segmento ST; *SuVA,* sustitución de la válvula aórtica.

Doppler con las definiciones habituales de un área de la válvula aórtica (AVA) menor de 1 cm^2 (< 0,6 cm^2/m^2) o un gradiente medio mayor de 40 mmHg. En cuanto a la ITVA, en los estudios actuales[17-18] se ha exigido un AVA menor de 0,8 cm^2. El ecocardiograma también es muy importante para valorar la anatomía y la morfología de la válvula aórtica, por ejemplo, una válvula bicúspide evaluada como tal en la eco se considera una contraindicación a la ITVA debido a la posibilidad de que la insuficiencia aórtica grave empeore durante la VAPB preparatoria y a la probabilidad mayor de despliegue asimétrico de la prótesis.

La evaluación de las dimensiones y la función del ventrículo izquierdo (VI) es un paso fundamental para la detección sistemática de los candidatos a la ITVA. La presencia de trombos intracardíacos es una contraindicación muy importante para este procedimiento y la presencia de un infarto de miocardio apical con adelgazamiento parietal en esa zona puede contraindicar el abordaje transapical porque predispone al desgarro del VI y a la formación de un seudoaneurisma. La IMi primaria grave también es un criterio de exclusión para la ITVA. Si existen dudas sobre la contribución de la estenosis aórtica crítica a la IMi, el intervencionista debe realizar una valvuloplastia aórtica y reevaluar posteriormente la gravedad de la IMi. En muchos casos, la función del VI puede mejorar cuando se reduce la IMi después de la valvuloplastia y el paciente puede ser entonces candidato a la ITVA. Además, la estrategia de una ITVA sola puede ser procedente en muchos casos en los que el riesgo de la cirugía valvular doble puede ser prohibitivo.[19]

La evaluación del riesgo quirúrgico de un paciente sigue siendo un problema clínico. Actualmente, una puntuación de riesgo de la Society of Thoracic Surgeons (STS) mayor de 10 y una EuroSCORE logística mayor de 20[20-26] son los valores más utilizados para definir el riesgo alto. Por desgracia, esas puntuaciones no incluyen las variables importantes que nos encontramos en muchos pacientes que son valorados para la ITVA y que aumentan su riesgo de complicaciones, como los vasos pequeños,[27] una placa en el orificio coronario,[28] una aorta de porcelana, cirrosis, radiación previa en el mediastino, esternotomías previas, antecedente de mediastinitis, deformaciones de la pared torácica, compromiso grave de la función respiratoria y dependencia.

La puntuación STS también infravalora en una cuantía apreciable la tasa de mortalidad verdadera después de la cirugía cardíaca, pero refleja más estrechamente las tasas de mortalidad operatorias y a 30 días en los pacientes de riesgo más alto que se someten a una SuVA. Por su parte, la EuroSCORE sobreestima el riesgo de mortalidad de la SuVA,[20] más aún en los pacientes de riesgo alto.[21] Por lo tanto, se recomienda no seleccionar a pacientes de riesgo alto para la ITVA basándose únicamente en la EuroSCORE, ya que no ofrece una discriminación y una calibración suficientes.[22] Es probable que se desarrollen puntuaciones nuevas específicas para pacientes de riesgo alto que permitan definir mejor los resultados de la ITVA.

El juicio clínico sigue siendo la clave en el proceso de selección de pacientes. La ITVA está diseñada actualmente para pacientes de riesgo alto en los que las enfermedades asociadas no interferirían con la recuperación después del procedimiento. Los pacientes con IC descompensada y descenso muy importante de la función del VI presentan simultáneamente lesiones valvulares graves y están en cama o cuentan con una esperanza de vida reducida, menor de 1 año, por lo que no deben someterse a este procedimiento. Los pacientes sometidos a una ITVA deben encontrarse previamente en una situación estable.

En cuanto a los pacientes cuya situación clínica pudiera mejorar o estabilizarse, se procederá a su optimización con tratamiento médico y posiblemente con valvuloplastia con balón para dar tiempo a su situación clínica y a su función ventricular para que mejoren antes de considerar la ITVA. Además, debe evaluarse la anatomía arterial coronaria mediante angiografía coronaria, ya que la presencia de una enfermedad arterial coronaria significativa no susceptible de intervención percutánea es una contraindicación relativa para la ITVA.[28]

Los resultados hemodinámicos obtenidos con ITVA son comparables o mejores que los observados con la implantación quirúrgica de la válvula aórtica.[29]

Evaluación de la zona de acceso

La anatomía del acceso vascular es uno de los determinantes más importantes del éxito del procedimiento y de sus complicaciones posibles. Las vainas más grandes que se utilizan, de 24 Fr, requieren diámetros mínimos del vaso de 7 y 8 mm, e incluso menores, y el diámetro mínimo es de 6 mm para las vainas de 18 Fr. Los problemas del acceso vascular se modifican por la presencia de calcificaciones extensas, ateroma voluminoso y tortuosidad importante, factores todos ellos que pueden impedir que una vaina grande avance hacia la aorta abdominal.[30,31]

Actualmente se usan varias modalidades de imagen para evaluar específicamente los vasos de acceso y la aorta: angiografías, tomografía computarizada (TC) potenciada con contraste y ecografía intravascular (IVUS). La aortografía abdominal convencional ha sido útil en la clínica para evaluar la aorta y sus ramas y permite obtener imágenes excelentes, aunque a menudo se necesitan hasta 150 ml (2 a 2,5 ml/kg) de medio de contraste.[32] La utilización de la angiografía con sustracción digital permite obtener imágenes mejores y necesita un volumen menor de contraste (20 a 40 ml). Los diámetros del vaso deben medirse mediante angiografía coronaria cuantitativa y un marcador de referencia, como un catéter en espiral.

El análisis detallado de la TC es muy importante, ya que puede desvelar los problemas de acceso como consecuencia de una calcificación o tortuosidad. La calcificación no se aprecia siempre bien en la angiografía, pero la TC no se evalúa normalmente en los planos axial, longitudinal y tridimensional.[33,34] La TC sin contraste es fundamental en muchos casos para cuantificar la cantidad de calcificación presente, y normalmente se ve mejor en los planos longitudinales y axiales. Una calcificación significativa, en especial en segmentos largos, no permite enderezar las arterias para proceder al despliegue satisfactorio del dispositivo y una calcificación importante en la zona distal de la aorta, en la bifurcación de las arterias ilíacas interna y externa, es importante porque no permitirá su expansión o desplazamiento. La presencia en la TC de una calcificación importante puede hacer que el paciente sea rechazado para el acceso transfemoral y es una de las causas más frecuentes de selección de una vía de acceso alternativa (axilar o transapical). Las imágenes de TC de tórax también son útiles para programar el procedimiento transapical y permiten ver la relación entre la punta y la pared torácica y evaluar el ángulo de abordaje del tracto de salida del VI.

Cuando se aprecie una discrepancia en la evaluación mediante angiografía y TC, la IVUS es una forma excelente de medir el diámetro de la luz del vaso. Por desgracia, esta tecnología no es buena para definir y analizar la extensión de la calcificación.

Los pacientes con ateroesclerosis extensa de la aorta o con aortas de porcelana o grandes o con ateromas aórticos móviles protruyentes tienen un riesgo alto de sufrir un episodio neurológico durante el procedimiento. Los restos del ateroma también pueden desprenderse de la propia válvula aórtica calcificada o de los vasos periféricos, y son embolizados hacia el cerebro provocando un accidente cerebrovascular isquémico.[35] El seguimiento después de una ITVA ha demostrado que la incidencia de lesiones embólicas cerebrales producidas durante el proceso completo de la ITVA y clínicamente silentes es muy alto (hasta del 85%), pero su significado clínico es mucho menor, aproximadamente del 3%.[36] Debido al riesgo de sufrir lesiones y episodios por embolia, actualmente se están desarrollando dispositivos de protección para tal fin, aunque aún se desconoce si reducirán el riesgo de accidente cerebrovascular. Los aneurismas aórticos, cuando aparecen, no siempre representan un problema durante el avance del sistema de liberación, aunque aumentan el riesgo de desprendimiento de placas o trombos y, por lo tanto, aumentan las complicaciones del procedimiento.

Medición del anillo de la válvula aórtica

La forma del anillo de la válvula aórtica es ovalada más que circular, y su diámetro frontal es mayor que el sagital. La ecocardiografía bidimensional no es el mejor abordaje, ya que solo permite medir una de las dimensiones del anillo de la válvula aórtica e infraestima el tamaño del anillo en general.[31] La ecocardiografía transesofágica (ETE) infraestima también el anillo de la válvula aórtica, mientras que la resonancia magnética (RM) y la TC son métodos más precisos para esta medición si utilizamos las mediciones perioperatorias como referencia.[32] En un estudio reciente se evaluó el anillo aórtico mediante ecocardiografía transtorácica (ETT), ETE y TC en 187 pacientes derivados para ITVA y se encontró una correlación importante entre las técnicas de medición, si bien se apreciaron diferencias de hasta

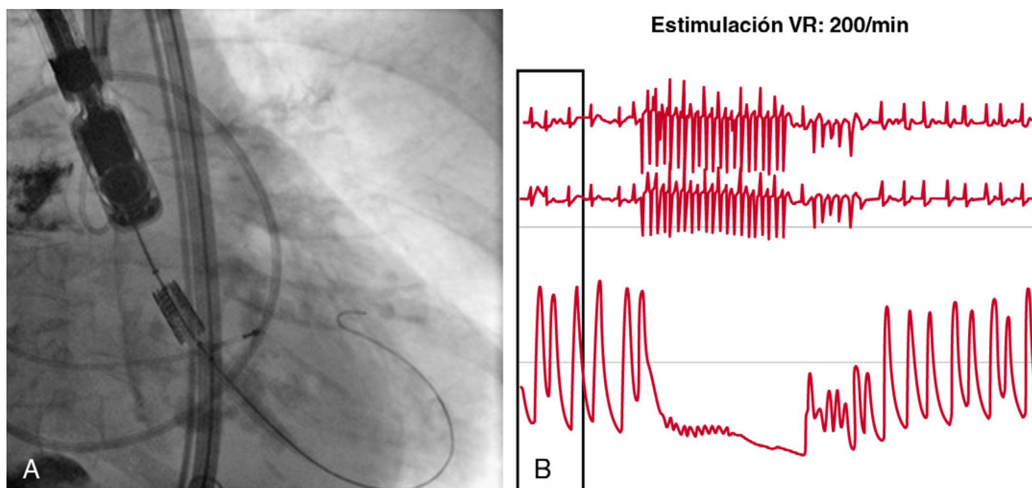


FIGURA 47-4 **A.** Demostración de la implantación de la válvula aórtica transcatéter Edwards Sapien a la altura del anillo aórtico. **B.** Estimulación ventricular rápida *(VR)* con marcapasos.

3 mm en todas ellas. La variabilidad inter- e intraobservador fue mejor en la ETE que en la TC, y la medición del anillo mediante ETE fue un parámetro decisivo para una ITVA segura con una tasa de complicaciones baja.[39]

Procedimiento de implantación transcatéter de la válvula aórtica

Los implantes originales de Edwards Sapien para la ITVA con el sistema de introducción percutánea de la válvula utilizaban un procedimiento anterógrado que requería la punción transeptal con paso de la válvula percutánea Edwards Sapien a través de la VM y el VI para implantar la prótesis a la altura del anillo de la válvula aórtica nativa.[40] Aunque era eficaz, esta técnica provocaba complicaciones como insuficiencia aguda de la VM y perforación ventricular. Actualmente, se han utilizado siete vías de abordaje para la liberación o implantación de la ITVA: 1) vena femoral; 2) arteria femoral; 3) arteria subclavia; 4) arteria axilar; 5) arteria carótida común; 6) aorta ascendente, y 7) directamente a través de la punta del corazón mediante toracotomía (transapical).

El desarrollo de una técnica transaórtica retrógrada simplificada ha sido esencial para ampliar las aplicaciones de los sistemas de ITVA y ahora es la técnica más utilizada.[41] Siguiendo las técnicas estándar de canulación arterial y después de la aortografía basal, las técnicas de colocación de una vaina de acceso de 14 Fr y el cierre previo posterior han contribuido a una difusión más amplia de este procedimiento. Para atravesar la válvula aórtica se utiliza una guía de 0,035 pulgadas con catéter y se miden los gradientes iniciales. A continuación, se hace avanzar a través del catéter hasta el VI una guía extrarrígida de 0,035 pulgadas y 270 cm de largo, con un bucle exagerado en la punta distal que reduce el riesgo de provocar un traumatismo del VI o una arritmia. Con esta guía tan rígida se predilata la válvula aórtica, normalmente con un balón a 23 mm; actualmente, se realiza una estimulación cardíaca rápida con marcapasos para prevenir la expulsión del balón durante el inflado. Después de una valvuloplastia con balón satisfactoria, se intercambia la vaina de 14 Fr mediante una dilatación secuencial hasta alcanzar la vaina del tamaño adecuado (18 a 24 Fr) que permita hacer avanzar el sistema de liberación de la válvula. Con las radioscopias de referencia y las imágenes de la eco, la válvula se posiciona a través del anillo aórtico. Mediante una estimulación ventricular derecha rápida con marcapasos se consigue expandir la válvula con el balón o se retira la vaina de restricción (autoexpansible) y se confirma la expansión adecuada. La implantación de una válvula Sapien y la estimulación ventricular rápida con marcapasos se presentan en la figura 47-4. Se repiten la evaluación hemodinámica y la aortografía que confirma la colocación adecuada, se obtienen imágenes de las arterias coronarias y el grado de gravedad de una fuga perivalvular. La figura 47-5 demuestra la expansión de la válvula Sapien en la posición aórtica. La posición de

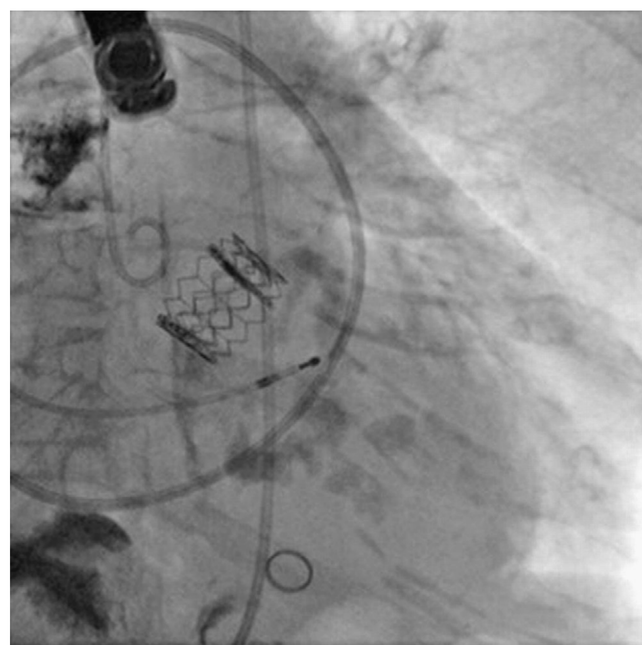


FIGURA 47-5 Imagen obtenida después de implantar una válvula aórtica Sapien.

la CoreValve se puede modificar ligeramente antes de su liberación, si se considera que la posición no es la adecuada.

Resultados del paciente

Si se define como el éxito técnico de la implantación de la válvula, las tasas de éxito del procedimiento han aumentado continuamente desde el 82% en las primeras experiencias transvenosas a más del 95% en las series más contemporáneas. La ITVA es un procedimiento que se puede realizar de forma reproducible y fiable cuando la selección de los pacientes es la apropiada.[42] Como ya hemos comentado con anterioridad, en una revisión reciente de 2.356 pacientes procedentes de las más de 80 publicaciones sobre la implantación de válvulas cardíacas por vía transtorácica (VCT) Edwards Lifesciences y Medtronic,[12] la supervivencia a 30 días fue del 89% y parecida para ambas válvulas. Como cabría esperar, la supervivencia continúa mejorando y en las publicaciones contemporáneas se demuestran tasas de supervivencia a 30 días del 93 al 95%.[36] Hasta la fecha, los datos publicados proceden principalmente de registros con diversos criterios de inclusión, criterios de valoración y duración de seguimiento. Los registros brindan la oportunidad de evaluar la evolución en la tecnología y de generar

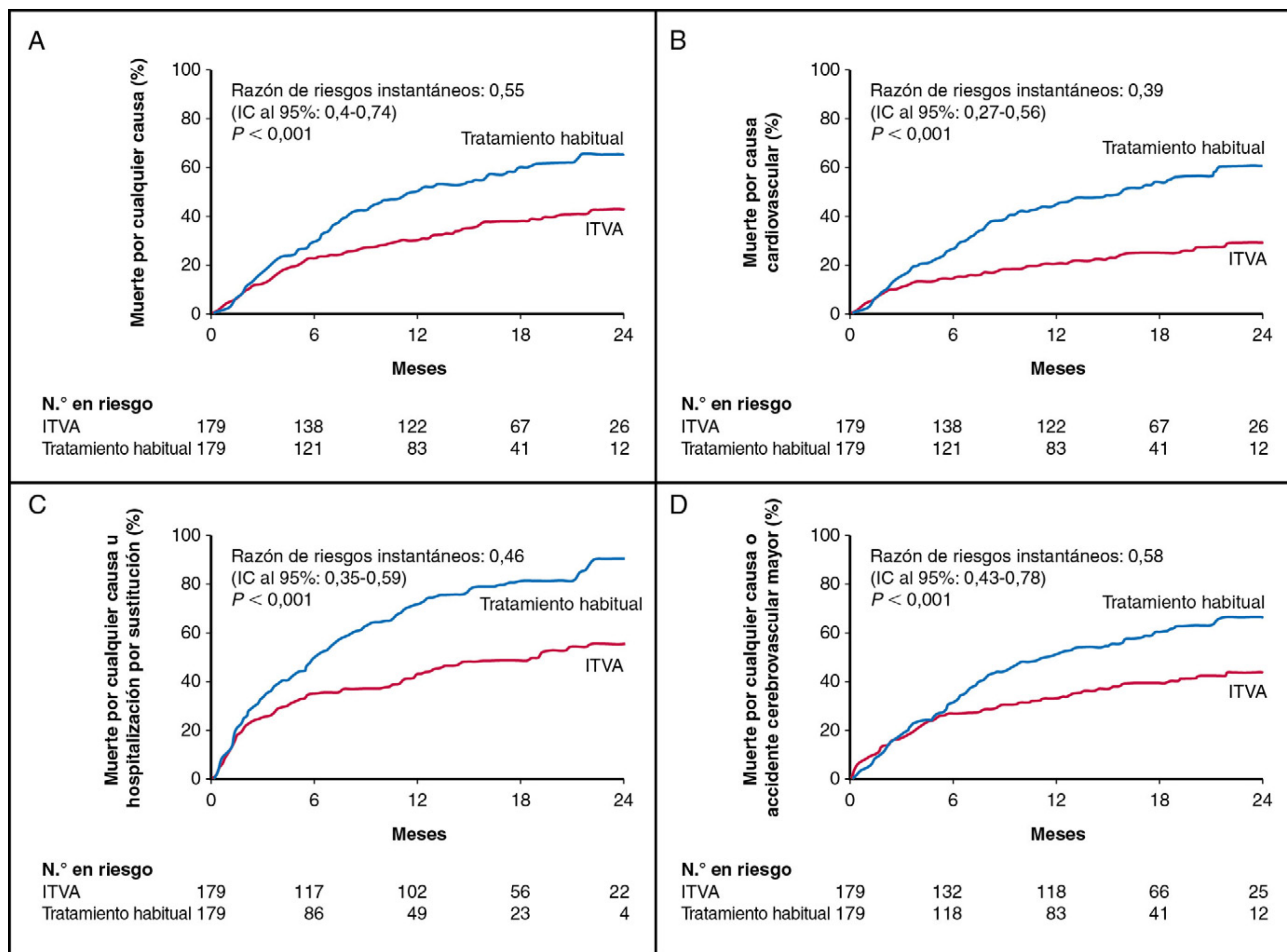


FIGURA 47-6 Curvas de tiempo hasta el episodio para el criterio de valoración principal y otros criterios de valoración seleccionados. Estudio Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) Cohort B. *IC,* intervalo de confianza; *ITVA,* implantación transcatéter de la válvula aórtica. *(Tomado de Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery.* N Engl J Med *2010;363:1597-1607.)*

hipótesis, pero carecen del rigor de los estudios aleatorizados para aportar resultados comparativos.

Ahora somos capaces de entender los resultados de los pacientes después de la ITVA en comparación con el tratamiento médico solo a partir de los resultados del estudio Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) Cohort B (fig. 47-6).[44] Los pacientes eran aleatorizados cuando se había declinado la posibilidad de la cirugía debido al riesgo prohibitivo basado en el conjunto habitual de criterios que requería el consenso mayor de dos cirujanos séniores en muchos de los centros clínicos. Esta investigación tuvo lugar en un momento en que se empleaban dispositivos grandes de primera generación y la mayoría de los cirujanos se encontraban en sus primeras etapas de experiencia con ITVA. A pesar de esos inconvenientes, los equipos que realizaban este procedimiento alcanzaron una tasa de mortalidad a 30 días muy baja, del 6,4%.

En el estudio PARTNER 1B los pacientes no quirúrgicos (los que no se habían sometido a una ITVA) tenían un mal pronóstico y solo el 50% sobrevivieron a 1 año. El resultado más importante de este estudio fue una mejoría absoluta de la supervivencia a 1 año muy notable, del 20%, en los pacientes que se sometieron a una ITVA percutánea con la válvula Sapien. Digno de mención fue que las curvas de supervivencia siguieron divergiendo a 1 año, lo que indica que se mantuvo el beneficio en el grupo ITVA.

Recientemente se ha publicado una evaluación aleatorizada de los pacientes *operables* con riesgo alto en la que se comparó la cirugía SuVA convencional con la ITVA empleando la válvula Sapien (fig. 47-7).[42] En este estudio prospectivo de 25 centros se aleatorizó a 699 pacientes de riesgo alto (mediana de edad, 84,1 años) con una estenosis aórtica crítica y una puntuación media del STS de 11,8 (EuroSCORE logística de 29,3; tabla 47-1) para someterse a una SuVA quirúrgica o a una ITVA con la válvula Sapien. Todos los pacientes se encontraban en una clase de la New York Heart Association (NYHA) mayor de II. Cirujanos y cardiólogos calcularon la tasa de mortalidad operatoria predicha de manera independiente y se incluyeron pacientes que tenían una puntuación STS de 10 o mayor. Además, la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) tenía que ser mayor del 20% sin válvula aórtica bicúspide o insuficiencia aórtica grave. Al final del primer año, las tasas de mortalidad fueron parecidas en ambos grupos (SuVA quirúrgica, 26,8 frente a ITVA, 24,2%). En un segundo grupo de pacientes se realizó la implantación por vía transapical. En estos casos se demostró una tendencia a unos resultados peores en comparación con la SuVA quirúrgica, a los 30 días y a 1 año, lo que plantea ciertas dudas sobre los episodios observados durante la implantación transapical. Una de las mayores preocupaciones ha sido la tasa de accidentes cerebrovasculares durante el procedimiento y también tardía, que puede representar problemas durante el procedimiento o problemas técnicos, o solo reflejar la población compleja de pacientes. En 2011 empezó la evaluación aleatorizada en pacientes operables de riesgo más bajo con los dispositivos CoreValve y Sapien XT en EE. UU.

Se ha descrito que las tasas de supervivencia tardía en poblaciones de pacientes de riesgo alto a 1 año varían entre el 69 y el 85%, lo que refleja principalmente las enfermedades asociadas en los pacientes más graves que se someten a la ITVA, y no tanto la evolución de la válvula aórtica. Las investigaciones de varios factores han puesto de manifiesto que la EuroSCORE logística, la puntuación STS, la edad, la enfermedad hepática, la IMi grave, la anemia, un accidente cerebrovascular previo, la enfermedad pulmonar y la insuficiencia renal son los factores predictivos de muerte tardía después de la ITVA.

En esta población enferma la mejoría de la clase funcional puede ser un criterio de valoración clínica más importante que el descenso de la

tasa de mortalidad. En la mayoría de las series publicadas se describen el descenso de los síntomas y la mejoría mantenida de la tolerancia al ejercicio. Normalmente, la clase de la NYHA mejora de una clase III o IV en el momento inicial a una clase I o II tiempo después de la ITVA.[46] Aún se desconoce qué ancianos con enfermedades asociadas obtendrán un beneficio sintomático y clínico significativo con la ITVA. Como se ha comentado al hablar de la selección de casos, estos problemas críticos requieren la evaluación multidisciplinaria de estos pacientes complejos.

Nuevos abordajes de acceso

El abordaje transapical sigue desempeñando una función importante en esta población de pacientes. Los que se someten a una ITVA transapical tienen normalmente más enfermedades asociadas, un acceso vascular más difícil y un tamaño del anillo aórtico menor.[47] Este abordaje presenta complicaciones exclusivas, como la formación de un aneurisma en el lugar de acceso apical, embolización del dispositivo y fuga paravalvular.[48]

Aplicaciones nuevas

Las primeras experiencias con la implantación de una válvula sobre válvula o de una válvula percutánea sobre una bioprótesis quirúrgica degenerada van acumulándose con ambos dispositivos Sapien y CoreValve. Al contrario de lo que sucede con la estenosis aórtica nativa degenerativa, la válvula quirúrgica facilita el posicionamiento y el sellado paravalvular y puede proteger al sistema de conducción auriculoventricular y al orificio coronario izquierdo principal.[49] Por desgracia, no todas las válvulas quirúrgicas son apropiadas para la implantación válvula sobre válvula. Pueden comprometer el orificio coronario,[50,51] es difícil de obtener el estudio de imagen o, sencillamente, son demasiado pequeñas para su implantación en esa modalidad. Por ejemplo, una de las válvulas quirúrgicas de tejido de 21 mm que se utiliza mucho tiene un diámetro interno de 17 mm, lo que significa que incluso las VCT disponibles actualmente no se expandirán completamente y se provocará una estenosis moderada.

Hipotéticamente, si la ITVA es inadecuada, igual que en el caso de la endoprótesis coronaria percutánea, puede repetirse la implantación válvula sobre válvula. Aunque se ha demostrado que es posible repetir la implantación a corto plazo, no tenemos una experiencia significativa con la implantación reiterada.

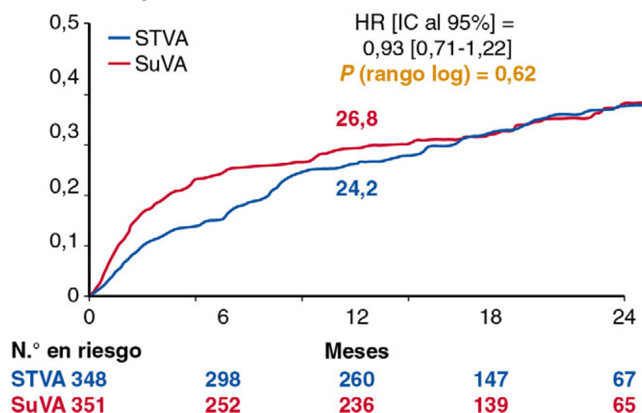


FIGURA 47-7 Mortalidad por cualquier causa en el estudio Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) Cohort A. *HR,* razón de riesgo instantáneo; *IC,* intervalo de confianza; *STVA,* sustitución transcatéter valvular aórtica; *SuVA,* sustitución valvular aórtica. *(Tomado de Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high risk patients.* N Engl J Med *2011;364:2187-2198.)*

Complicaciones posibles

Se han planteado algunas dudas sobre la incidencia del accidente cerebrovascular embólico a medida que ha aumentado el uso de la ITVA en la práctica clínica. Cuando se compararon los sistemas de ITVA Sapien de primera generación a través del registro Sapien Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) (con episodios autorreferidos y no adjudicados) se describió una tasa de accidentes cerebrovasculares del 2,4%, mientras que en el estudio PARTNER B, monitorizado más rigurosamente, se describió una tasa de accidentes cerebrovasculares mayor del 5%. Las tasas de accidentes cerebrovasculares publicadas varían ampliamente, con una incidencia descrita de entre el 0 y el 10% con ITVA. El accidente cerebrovascular que se produce durante el procedimiento se debe a la embolización del material friable que se encuentra en la aorta o la válvula aórtica enfermas, como se demostró mediante el Doppler transcraneal. Las lesiones cerebrales nuevas, evaluadas mediante RM potenciada en difusión, se describen en el 58 al 91% de los pacientes sometidos a una ITVA, si bien estos resultados no parecen correlacionarse con defectos neurológicos clínicos. Los abordajes experimentales con los que se pretende mitigar esta complicación consisten en catéteres y filtros. El riesgo de accidente cerebrovascular durante el procedimiento parece estar disminuyendo al utilizarse catéteres más pequeños y menos traumáticos, mejorar la técnica y seleccionar pacientes de riesgo más bajo. No obstante, no todos los accidentes cerebrovasculares son ateroembólicos. Otros posibles factores contribuyentes son la trombosis valvular, la fibrilación auricular, el inicio de anticoagulación que provoca un accidente cerebrovascular hemorrágico o la suspensión de la anticoagulación. En ausencia de datos, el abordaje estándar a la prevención de la tromboembolia valvular ha consistido en administrar a largo plazo ácido acetilsalicílico y clopidogrel durante 1-3 meses o, en presencia de otros factores de riesgo como la fibrilación auricular, warfarina o dabigatrán.

Parece que la implantación de las celdas abiertas de una VCT sobre el orificio coronario se tolera bien en general, al menos a corto plazo. Sin embargo, en pocas ocasiones se produce una obstrucción coronaria como consecuencia del desplazamiento por la VCT de la valva de la válvula nativa sobre el orificio izquierdo principal. El tratamiento puede requerir soporte cardiopulmonar temporal y revascularización percutánea o quirúrgica. Los factores de riesgo de oclusión del orificio izquierdo principal son el origen bajo del orificio coronario, un seno de Valsalva superficial, una válvula nativa voluminosa y las características propias del diseño de la prótesis.[52] La enfermedad arterial coronaria concomitante es frecuente y afecta negativamente a los resultados del procedimiento y a la supervivencia tardía después de la ITVA. La experiencia clínica recogida hasta la fecha indica que la mayoría de

TABLA 47-1 Episodios neurológicos a los 30 días y a 1 año (n = 699)

RESULTADO (N [%])	*30 días*			*1 año*		
	STVA (N = 348)	SUVA (N = 351)	VALOR DE P	STVA (N = 348)	SUVA (N = 351)	VALOR DE P
Todos los accidentes cerebrovasculares o AIT	19 (5,5)	8 (2,4)	0,04	27 (8,3)	13 (4,3)	0,04
AIT	3 (0,9)	1 (0,3)	0,33	7 (2,3)	4 (1,5)	0,47
Todos los accidentes cerebrovasculares	16 (4,6)	8 (2,4)	0,12	20 (6)	10 (3,2)	0,08
Accidente cerebrovascular mayor	13 (3,8)	7 (2,1)	0,2	17 (5,1)	8 (2,4)	0,07
Accidente cerebrovascular menor	3 (0,9)	1 (0,3)	0,34	3 (0,9)	2 (0,7)	0,84
Muerte/accidente cerebrovascular mayor	24 (6,9)	28 (8,2)	0,52	92 (26,5)	93 (28)	0,68

AIT, ataque isquémico transitorio.
Tomado de Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-2198.

las cardiopatías coronarias que se presentan en pacientes sometidos a una ITVA pueden recibir tratamiento conservador.

La lesión que puede sufrir el sistema de conducción auriculoventricular cuando discurre a través del tabique interventricular por debajo de la válvula aórtica se puede asociar a un bloqueo de rama izquierda o a un bloqueo cardíaco completo de nueva aparición. La SuVA quirúrgica se asocia a la necesidad de estimulación permanente con marcapasos en el 3 al 18% de los casos y se describe que la ITVA se asocia a la implantación de un marcapasos nuevo en el 3 al 36% de los pacientes. No obstante, las comparaciones son difíciles, ya que los pacientes que reciben una ITVA actualmente representan un grupo especial de riesgo alto y la práctica local varía ampliamente en lo que se refiere al umbral de implantación de un marcapasos. En los estudios PARTNER no se describieron diferencias en la necesidad de inserción de un marcapasos permanente en el grupo de ITVA en comparación con el grupo quirúrgico a los 30 días (3,8 frente a 3,6%; a 1 año, 5,7 frente a 5%). Hemos visto publicaciones que describen una tasa de implantación de un marcapasos nuevo del 9 al 36% con el dispositivo CoreValve, claramente mayor que la tasa del 3 al 12% descrita con el dispositivo Edwards Lifesciences, como cabe suponer porque este dispositivo se extiende a menudo más allá del tracto de salida del VI. Otros factores de riesgo de bloqueo cardíaco nuevo pueden ser la edad avanzada, un bloqueo de rama derecha o un retraso auriculoventricular preexistentes y una prótesis de tamaño excesivo.

Válvula aórtica de la siguiente generación

Tras el éxito alcanzado con las válvulas de primera generación, cada vez ha sido más evidente que aún tenemos que mejorar los diseños de las válvulas percutáneas cardíacas. La siguiente generación de ITVA tendrá diámetros menores de 18 Fr, mejor acceso, mejor facilidad de paso a través de la válvula nativa aórtica estenótica, alineación coaxial, posibilidad de cambiar su posición y de recogerla y retirarla, si fuera necesario, incluso después del despliegue inicial. Algunas válvulas de la siguiente generación que cumplen estos criterios se encuentran ya en sus fases iniciales de evaluación y se revisan en esta sección. En la tabla 47-2 se resumen las válvulas que se han implantado en el hombre hasta la fecha.

La válvula Direct Flow se diferencia de otras válvulas percutáneas porque no posee componentes metálicos. Esta válvula percutánea (fig. 47-8) incluye dos manguitos tubulares expansibles, almohadillados con poliéster, que contienen la válvula de pericardio bovino (v. fig. 47-8).[53] Esta válvula ha sido diseñada para ser colocada por debajo del anillo aórtico y anclarse distalmente sobre las puntas de las valvas de la válvula nativa. Al expandirse con solución salina, el primer manguito situado dentro del tracto de salida del VI libera la válvula, que empieza a funcionar inmediatamente y proporciona estabilidad hemodinámica durante su despliegue, de manera que no se necesita

TABLA 47-2 Estudios actuales sobre válvulas aórticas percutáneas para implantes humanos

EMPRESA	NOMBRE DE LA VÁLVULA	POSICIÓN DE LA VÁLVULA	TIPO DE VÁLVULA
Medtronic	CoreValve ReValving System	Aórtica	Porcina
Direct Flow Medical	Direct Flow Medical Valve	Aórtica	Equina
Edwards Lifesciences	Edwards Sapien, Sapien XT, Cribier Edwards, and Percutaneous Heart Valve Technologies	Aórtica	Equina
Medtronic	Melody Valve	Aórtica	Bovina
Sadra	Lotus Valve	Aórtica	Bovina
Se desconoce	Paniagua Heart Valve	Aórtica	Se desconoce

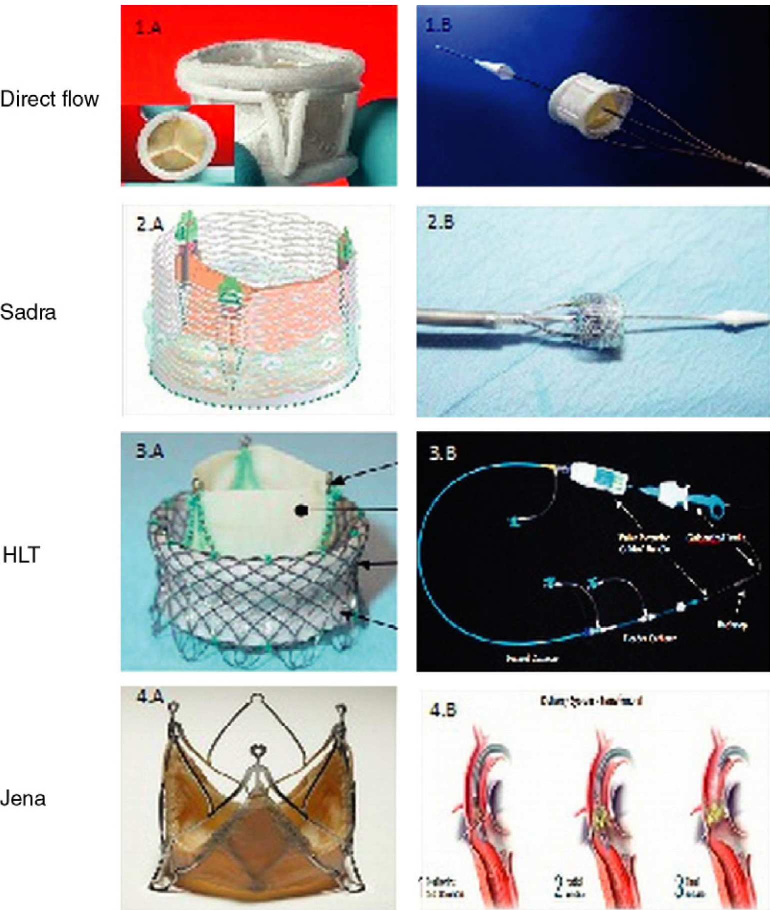


FIGURA 47-8 Válvulas aórticas percutáneas de la siguiente generación para su implantación transcatéter. *Direct flow,* Válvula Direct Flow; *HLT,* Heart Leaflet Technologies; *Jena,* JenaValve; *Sadra,* Válvula Lotus.

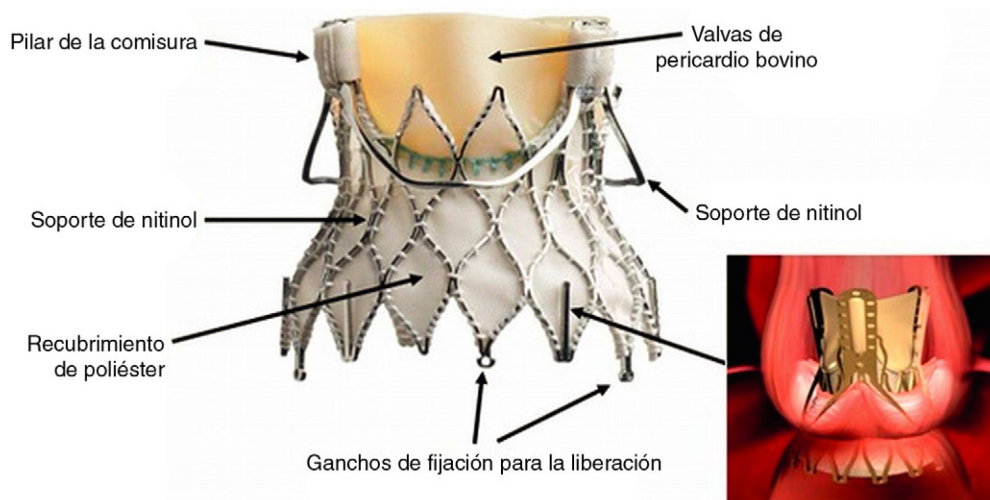


FIGURA 47-9 Válvula transapical Engager de Medtronic.

la estimulación rápida con un marcapasos. Después del despliegue, se repite la evaluación de la función y la posición de la válvula y la existencia de fugas paravalvulares utilizando la ecocardiografía. La válvula puede colapsarse, reposicionarse o extraerse si no está colocada en posición ideal o si hay fugas paravalvulares, repitiéndose el procedimiento. Si la válvula se posiciona bien y la función hemodinámica es aceptable, la solución salina se reemplaza con un medio de inflado epoxi hidrosoluble que fragua con rapidez *in situ* para permitir el desprendimiento rápido. La situación actual de estos implantes *in vivo* consiste en 31 pacientes estudiados en dos centros en Europa. De ellos, solo 22 llegaron a la fase de implantación en este estudio de viabilidad. Debido a problemas técnicos, la válvula no se llegó a implantar en 9 pacientes, 2 fallecieron después de la implantación (1 por un infarto de miocardio y 1 por IC) y 18 pacientes recibieron la válvula y fueron dados de alta del hospital. Los gradientes aórticos fueron de aproximadamente 20 mmHg con un área valvular eficaz en la ecocardiografía transtorácica de 1,5 cm.[2] Durante los 6 meses de seguimiento, 2 pacientes fallecieron: 1 por problemas respiratorios y 1 por causa desconocida. Los 16 pacientes restantes (72%) estaban estables más de 24 meses más tarde, con una clase de la NYHA I o II y con una fuga paravalvular de grado 1 o menor.[54] Está previsto que comience en un futuro próximo un estudio europeo con un sistema de 18 Fr y el dispositivo de 16 Fr está en fase de desarrollo.

La válvula Lotus es un sistema percutáneo que consta de un anillo autoexpansible de nitinol que sujeta una válvula de pericardio bovino y que cuenta con un sistema de liberación que permite su orientación e implantación (v. fig. 47-8). Esta válvula de segunda generación se despliega sin necesitar la estimulación rápida con marcapasos. La fuga paravalvular se reduce al utilizar el sellado del diámetro exterior. A pesar de su flexibilidad inicial, la expansión final da lugar a una jaula rígida pero la válvula puede retraerse en la vaina de liberación en cualquier momento antes de la separación final del dispositivo de liberación. El primer despliegue clínico de la válvula Lotus tuvo lugar en julio de 2007 en Alemania.[55] En el estudio de viabilidad de 10 pacientes que se llevó a cabo para evaluar este dispositivo, cuatro pacientes continúan en seguimiento, siendo el mayor de ellos mayor de 24 meses. La válvula Lotus presenta áreas valvulares mayores de 1,5 cm^2 y gradientes de presión menores de 20 mmHg. Está previsto ampliar la experiencia clínica.

La válvula Heart Leaflet Technologies está compuesta por un soporte de alambre de nitinol superelástico que contiene la válvula de tejido pericárdico reticulado porcino trivalva con glutaraldehído (v. fig. 47-8). Además, un recubrimiento de poliéster trenzado reduce el flujo regurgitante alrededor de la válvula. Se basa en una configuración patentada que permite el flujo sanguíneo anterógrado y disminuye la necesidad de estimulación ventricular rápida con marcapasos para la implantación.

La plataforma de tecnología JenaValve está desarrollando prótesis transapicales y transfemorales que utilizan una endoprótesis autoexpansiva de nitinol con una válvula de pericardio bovino (v. fig. 47-8).[56] Un aspecto exclusivo del diseño JenaClip son las prolongaciones integradas que, a modo de antena, capturan o enganchan las valvas para evitar una posible obstrucción del flujo coronario. Esta válvula se presenta en una gama completa de tamaños, desde 19 a 27 mm, y mide 30 mm de altura. También está en desarrollo un sistema de abordaje transapical, y ambos sistemas permiten desplegar la prótesis con el corazón latiendo sin utilizar la circulación extracorpórea o la estimulación rápida con marcapasos. En el momento de redactar el presente texto, el dispositivo transapical de JenaValve se encontraba en proceso de puesta en marcha de un estudio en el ser humano por primera vez.

VÁLVULAS TRANSAPICALES

El sistema Engager (antes llamado Embracer Valve) es específico para la liberación apical (fig. 47-9). El sistema utiliza un soporte autoexpansible de nitinol, un segundo soporte con tres pilares para las comisuras y valvas de pericardio bovino unidas al soporte autoexpansible de nitinol y con ganchos de fijación con conectores para el lado del tracto de salida del VI del dispositivo. Hay tope de poliéster contiguo a las valvas de pericardio bovino. En los estudios realizados por primera vez en el ser humano han participado 20 pacientes y están pendientes otros estudios clínicos de mayor tamaño (identificador www.ClinicalTrials.gov NCT00677638).

Válvula mitral percutánea

La pandemia de estenosis mitral reumática ha supuesto un reto terapéutico en lo que respecta al tratamiento quirúrgico de los pacientes afectados por esta enfermedad debilitante. Antes de la sustitución valvular se utilizaron las comisurotomías quirúrgicas cerrada y abierta, intentando disminuir la gravedad de la estenosis. La introducción de la valvuloplastia mitral con balón como tratamiento de la estenosis mitral reumática hace más de 25 años se debió al intento de mejorar el procedimiento quirúrgico utilizando técnicas endovasculares. Estas terapias percutáneas con balón fueron el paso inicial de un proceso en el que se desarrollaron tratamientos percutáneos para trastornos de la VM.[56] En el pasado reciente se ha demostrado utilizando dispositivos adaptados a partir de los empleados para el cierre de la comunicación interauricular y del foramen oval permeable (FOP) que el cierre mediante un dispositivo percutáneo de las fugas paravalvulares después de la implantación quirúrgica de una válvula puede tener alguna importancia, aunque sea limitada.[57-60] La IMi, que se produce como consecuencia de una enfermedad valvular de causa degenerativa o funcional, necesita la reparación o el reemplazo de la válvula mediante cirugía. Los avances en las técnicas quirúrgicas valvulares que permiten que los pacientes se beneficien de procedimientos quirúrgicos menos

TABLA 47-3 Estudios actuales sobre abordajes percutáneos de reparación mitral: resumen de tratamientos dirigidos y dispositivos

LUGAR DEL TRATAMIENTO	ABORDAJE DEL TRATAMIENTO	DISPOSITIVO	FASE
Valvas	Borde sobre borde (plicatura de la valva)	MitraClip	Datos del estudio aleatorizado presentados
		MitraFlex	Desarrollo preclínico
	Ocupación del espacio (coaptación de valvas)	Percu-Pro System	Estudio de fase 1
	Ablación de valvas	ThermoCool	Modelos animales
Anillo	Anuloplastia indirecta	–	–
	Seno coronario, con remodelación sinusal	Monarc	PRH; estudio de viabilidad en curso
		Carillon	PRH; estudio de viabilidad completa
		Viacor	PRH; estudio de viabilidad en curso
	Abordaje asimétrico	St. Jude	Modelos animales
		Tecnología de cerclaje de los NIH	Modelos animales
Anuloplastia directa	Cincha mecánica percutánea	Mitralign	PRH
		Accucinch GDS	PRH
		Sistema de anillo Millipede	Desarrollo preclínico
	Cincha creada por energía, percutánea	QuantumCor	Modelos animales
		ReCor	Desarrollo preclínico
	Híbrida	Mitral Solutions	Desarrollo preclínico
		MiCardia	Desarrollo preclínico
Implante de cuerdas	Transapical	–	–
	Cuerdas artificiales	NeoChord, MitraFlex	Desarrollo preclínico
	Transapical-transeptal	–	–
	Cuerdas artificiales	Babic	Desarrollo preclínico
VI	Remodelación del VI (y AM)	Mardil-BACE	Implante temporal en el hombre
Implantes de válvulas	Minitoracotomía derecha	Prótesis EndoValve-Hermann	Modelos animales
	Transapical	Prótesis Lutter	Modelos animales
	Transeptal	Prótesis CardiaQ	Desarrollo preclínico

AM, anillo mitral; *NIH,* National Institutes of Health; *PRH,* primeros resultados en el hombre; *VI,* ventrículo izquierdo.

invasivos, sin necesitar una toracotomía o circulación extracorpórea, se han acogido con entusiasmo.

La adaptación de estas estrategias quirúrgicas a los nuevos abordajes percutáneos ha dado lugar a un gran número de tecnologías nuevas. Estos dispositivos percutáneos diseñados para la reparación mitral se pueden clasificar en función de los procedimientos que abordan los diversos componentes de la VM y su aparato. Es importante recordar que la VM consta de muchos componentes: valvas anterior y posterior, aparato subvalvular (cuerdas tendinosas y músculos papilares), anillo y las cámaras auricular izquierda y VI.[61] Individualmente, cada uno de ellos puede ser un objetivo posible del tratamiento para reducir la IMi. En la tabla 47-3 se presenta una revisión abreviada de los tratamientos percutáneos actuales que se están desarrollando y evaluando para el tratamiento de la IMi.

Abordaje de la reparación de las valvas

La cirugía puede lograr la reparación compleja de las valvas y las cuerdas de la válvula, pero tales objetivos están lejos de alcanzarse con los abordajes percutáneos en este momento, ya que se han diseñado para tratar un único componente patológico. Actualmente, se ha desarrollado una técnica percutánea valva sobre valva que simula la reparación quirúrgica de un orificio doble descrita por Maisano et al.[62] Durante la cirugía, los bordes libres de las valvas mitrales se suturan juntos en la porción media (segmento A2-P2) para crear dos orificios independientes más pequeños. Además, se puede realizar una anuloplastia, que parece disminuir la necesidad de reintervención cuando la IMi es más grave.[63-65]

El dispositivo MitraClip fue seguro y eficaz en modelos de animales[66] y se ha utilizado para el tratamiento de pacientes cuidadosamente seleccionados.[67] El procedimiento se realiza mediante guía con ETE, utilizando un sistema exclusivo de liberación transeptal con catéter que permite sujetar y aproximar los bordes libres de las dos valvas de la VM (fig. 47-10). La guía con ETE se utiliza para situar el implante y evaluar el efecto. Si la colocación inicial no es satisfactoria, el clip puede retirarse o reposicionarse. Además, para conseguir la mejor reducción de la gravedad de la IMi se puede implantar otro clip adyacente al primero.[68]

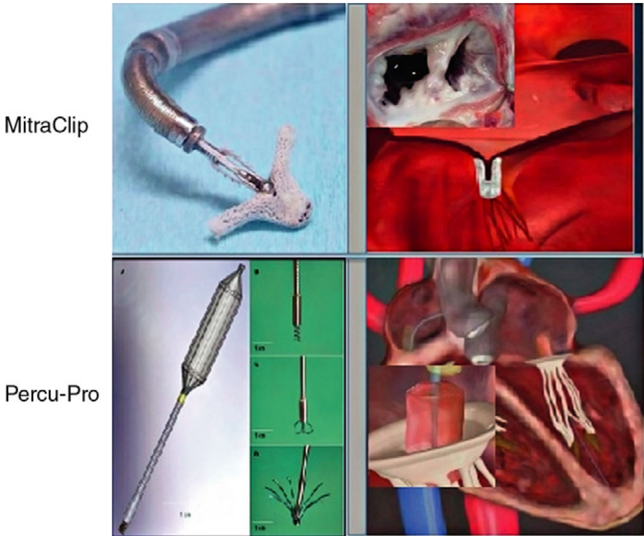


FIGURA 47-10 Abordajes de tratamiento con válvula mitral transcatéter valva sobre valva. *MitraClip,* Abbott Vascular; *Percu-Pro,* Cardiosolutions.

Después de este procedimiento no se han observado estenosis mitrales clínicamente significativas y se ha observado un incremento mínimo del gradiente transmitral, desde 1,7 ± 0,9 mmHg a solo 4,1 ± 2,2 mmHg ($P < 0{,}001$).[69] Se ha tenido mucho cuidado para evaluar el gradiente transmitral antes de la implantación de más de un clip, ya que se plantean dudas sobre la posible creación de una estenosis mitral.[70]

En el estudio aleatorizado Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study (EVEREST II) la experiencia en la IMi funcional fue escasa.[70] Ocho de los 37 pacientes de un subestudio ecocardiográfico del registro EVEREST tenían IMi funcional con morfología normal de las valvas y la IMi se redujo en una cuantía parecida a la alcanzada en el grupo de

anatomía patológica degenerativa con una remodelación favorable del VI también parecida.[71]

En el estudio esencial EVEREST II[72] se aleatorizó a 279 pacientes con una IMi evaluada en el laboratorio central de grado 3 o superior, con independencia del estado de síntomas, en una proporción 2 : 1 para recibir la implantación de una MitraClip o para la reparación o el reemplazo quirúrgicos de la VM. El criterio de valoración principal de la eficacia fue la ausencia de muerte, ausencia de cirugía por disfunción valvular o IMi de grado 3 o mayor a 1 año, que se presentó en el 55,2% en el grupo percutáneo y en el 73% en el grupo quirúrgico ($P < 0{,}001$). A los 2 años, fue del 51,7% en el grupo percutáneo y del 66,3% en el grupo quirúrgico ($P < 0{,}001$). Siguiendo el protocolo de tratamiento, en el que se excluían los pacientes (n = 20) que no recibieron el clip, la eficacia a 1 año fue del 67,4% en el grupo de tratamiento percutáneo y del 73% en el grupo de cirugía ($P < 0{,}67$). A los 2 años, la eficacia fue del 62,7 y del 66,3% en ambos grupos, respectivamente ($P < 0{,}67$). Este resultado demuestra que, en lo que respecta a estos criterios de valoración compuestos, los resultados del procedimiento con clip son parecidos a los de la cirugía de la VM, si se puede llevar a cabo satisfactoriamente. El fracaso del dispositivo, cuando se presentó, fue temprano y muy pocos casos de fracaso tardío requirieron cirugía (fig. 47-11). Asimismo, se completó un registro de riesgo alto en pacientes con riesgo quirúrgico elevado (tasa de mortalidad calculada a 30 días > 12% según las herramientas de evaluación del riesgo del STS) que ahora se encuentran en fase de seguimiento a largo plazo.

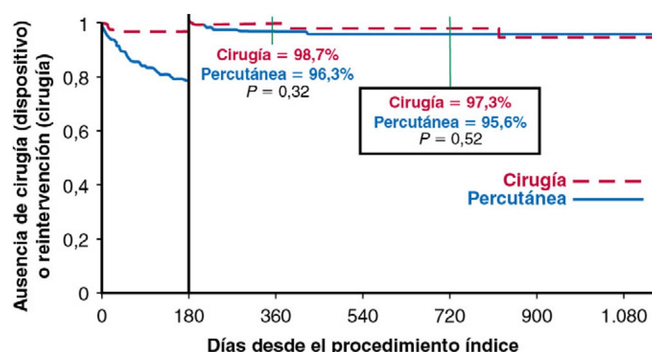


FIGURA 47-11 Análisis de referencia del estudio Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study (EVEREST II).

Aún quedan algunas preguntas por responder en relación con el procedimiento percutáneo MitraClip borde sobre borde. Aunque se ha demostrado su durabilidad mayor de 2 años, no disponemos de datos comparativos a largo plazo sobre este aspecto y persisten dudas sobre la posibilidad de una presentación tardía de la lesión valvular crónica que requiera la reparación quirúrgica. Los datos existentes han sido suficientemente convincentes para que se apruebe la comercialización de MitraClip en Europa, y se espera la propuesta ante la Food and Drug Administration (FDA) de los EE. UU. en un futuro próximo.

La anuloplastia mitral con un anillo de tamaño inferior es un componente habitual de la reparación quirúrgica de la VM.[73] Se han intentado reproducir los efectos beneficiosos de la anuloplastia quirúrgica con varios dispositivos percutáneos, sacando partido de la proximidad del seno coronario al anillo mitral. El seno coronario y su rama tributaria principal, la vena coronaria izquierda, discurren paralelamente al anillo de la VM siguiendo sus caras posterior y lateral. Al sistema venoso coronario epicárdico se accede con gran facilidad desde la vena yugular interna, ya que la confluencia del seno coronario drena directamente en la aurícula derecha. Se han usado procedimientos percutáneos a través de la yugular interna o la subclavia hasta la aurícula derecha y permitir la canulación del seno coronario. Una vez allí, se pueden introducir varios dispositivos de remodelación (fig. 47-12) con el objetivo de desplazar el anillo mitral posterior adyacente hacia la cara anterior del anillo y mejorar así la coaptación de las valvas mitrales.

El abordaje a través del seno coronario es atractivo por su simplicidad, empleando la guía radioscópica para el acceso transvenoso. Por desgracia, hay muchas limitaciones que pueden ser importantes. En primer lugar, la relación anatómica entre el seno coronario y el anillo mitral es muy variable,[74] de hecho, resulta sorprendente que los primeros datos apuntasen a que el beneficio de la anuloplastia del seno coronario no puede predecirse por la evaluación de imagen previa al procedimiento.[75] Un segundo motivo de preocupación es que la arteria circunfleja discurre por debajo de la vena coronaria izquierda en más del 50% de los pacientes y su compresión provoca isquemia e infarto. La utilización del seno coronario para provocar la estimulación biventricular con los electrodos del marcapasos, a menudo en pacientes con descenso de la función ventricular e IMi funcional, puede presentar algunos problemas.[76,77]

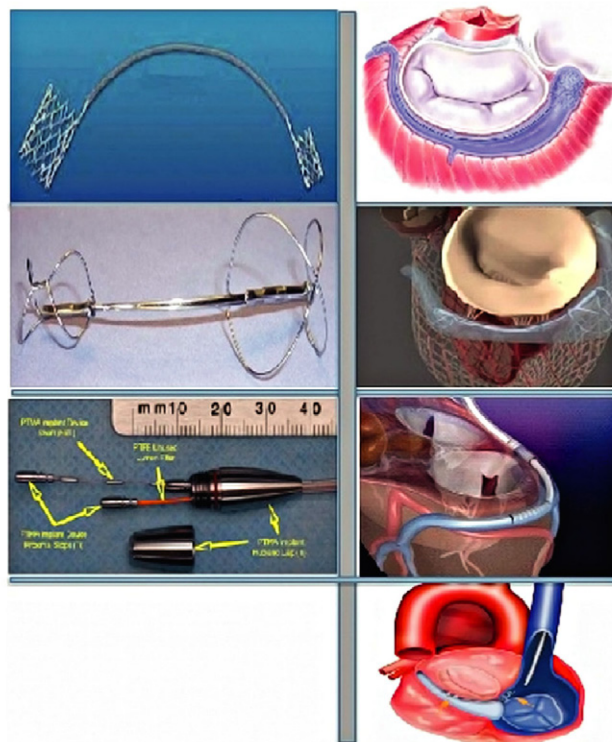


FIGURA 47-12 Abordajes percutáneos para la anuloplastia mitral. *Carillon,* Cardiac Dimensions; *St. Jude,* St. Jude Medical; *Monarc,* Edwards Lifesciences; *VIACOR,* Viacor, Inc.

El dispositivo Monarc de Edwards Lifesciences para anuloplastia transvenosa está compuesto por un ancla similar a una endoprótesis que se sitúa en la vena coronaria izquierda y se conecta mediante un segmento a modo de puente con espaciadores biodegradables a un segundo anclaje situado proximalmente en el orificio del seno coronario. La jaula autoexpansible se comprime en una vaina de liberación que se sitúa desde la vena yugular. Después, la vaina se retira y la jaula de nitinol se expande y se ancla, fijando el dispositivo. La tensión que se ejerce sobre él permite al sistema ir disminuyendo a corto plazo las dimensiones del seno coronario. Los espaciadores se disuelven solo unas semanas más tarde, acortando el puente y acercando los anclajes al tirar de ellos, con lo que se puede acortar el seno coronario. El dispositivo Monarc para el seno coronario se ancla en la vena interventricular anterior, con un efecto pequeño en el VI.

El Mitral Contour System de Carillon, también un dispositivo de anuloplastia indirecta, utiliza dos anclas autoexpansibles de nitinol conectadas mediante un alambre de tensión manual que acorta inmediatamente el seno coronario. La tensión se puede ajustar antes del despliegue final mediante control con imágenes ecocardiográficas o angiográficas. Los primeros estudios de viabilidad demostraron la reducción de las dimensiones del anillo y de la gravedad de la IMi, limitada por el deslizamiento de los anclajes.[78] El Carillon XE es una modificación de este dispositivo que se utilizó en el estudio multicéntrico Evaluating the Use of SR34006 Compared to Warfarin or Acenocoumarol in Patients with Atrial Fibrillation (AMADEUS). Se desplegó permanentemente en 30 de 43 pacientes y fracasó por una reducción inadecuada de la IMi o por compresión arterial. Las modificaciones posteriores (Carillon XE2) dieron lugar al estudio Transcatheter Implantation of the Carillon Mitral Annuloplasty (TITAN) en 36 pacientes,[79] cuya inclusión se reinició en 2011.

El dispositivo para anuloplastia mitral transvenosa percutánea Viacor[80] representa el tercer abordaje indirecto a la anuloplastia mitral a través del seno coronario (v. fig. 47-12). A través de una incisión subclavia, empleando un catéter de liberación se implantan en el seno coronario los pilares metálicos que provocarán la desviación. Estos pilares desvían el anillo posterior en dirección anterior. El intercambio de esos pilares puede requerir una reintervención quirúrgica, pero la demostración de la eficacia de los implantes temporales hace pensar en su utilidad.[81] En el estudio consecuente Safety and Efficacy of the Percutaneous Transvenous Mitral Annuloplasty Device to Reduce Mitral Regurgitation (PTOLEMY) de viabilidad se redujo temporalmente la IMi al menos en un grado en 13 de 19 pacientes, aunque la implantación permanente se pudo conseguir solo en 9 de 27 casos.[82]

Remodelación de la cámara

Como ya hemos comentado, la relación variable entre el seno coronario y la vena coronaria izquierda y el anillo mitral crea algunos problemas importantes. Los anclajes, en la aurícula o en el ventrículo, se han desarrollado de forma que se consiga la remodelación directa de esas cámaras para disminuir sus diámetros y, por tanto, el diámetro del anillo mitral (fig. 47-13). Se ha evaluado la oportunidad de utilizar un anclaje en el seno coronario, combinado con un segundo sistema de anclaje en la aurícula derecha, en un intento de aplicar una tracción mayor sobre el anillo mitral.

El sistema St. Jude Medical está compuesto por cuatro anclajes en espiral, dos espaciadores de carga, una cuerda de anclaje y un mecanismo de bloqueo. El par distal de anclajes se libera a través del seno coronario en el miocardio del VI cerca del festón de la valva posterior. El par proximal se libera a través de la aurícula derecha en el trígono posteromedial. Los anclajes dobles están conectados por un cable para permitir la reducción posteromedial del AM y están bloqueados por la estructura autorretráctil de nitinol. Su eficacia ya se ha demostrado de manera preliminar en modelos animales.[83]

Anuloplastia directa

La modificación directa del anillo mitral es un método atractivo por el que se intentan simular los efectos de la anuloplastia quirúrgica. Se han intentado desarrollar sistemas que permiten la introducción de los anillos de anuloplastia a través de un catéter, con resultados frustrantes porque su posicionamiento y fijación han demostrado ser poco fiables (fig. 47-14).

La aplicación de suturas quirúrgicas en la porción posterior del anillo ofrece ventajas incluso si no se implanta el mismo.[84] Se ha propuesto aplicar radiofrecuencia sobre el anillo a través de un catéter para reducir su tamaño al contraerse el colágeno.[85,86] Un sistema que también utiliza energía para remodelar el anillo es el dispositivo ReCor, que libera ultrasonidos de alta intensidad enfocados circunferencial y perpendicularmente al cuerpo del catéter de liberación, provocando el calentamiento del tejido y reduciendo el volumen del colágeno del anillo mitral. Las limitaciones de ambos sistemas de liberación de energía se deben a la falta de precisión de la energía liberada, e incluyen el posible desarrollo de la estenosis del anillo de la VM y la perforación u otros daños en las estructuras adyacentes. Sin embargo, parecen ser consecuencias más

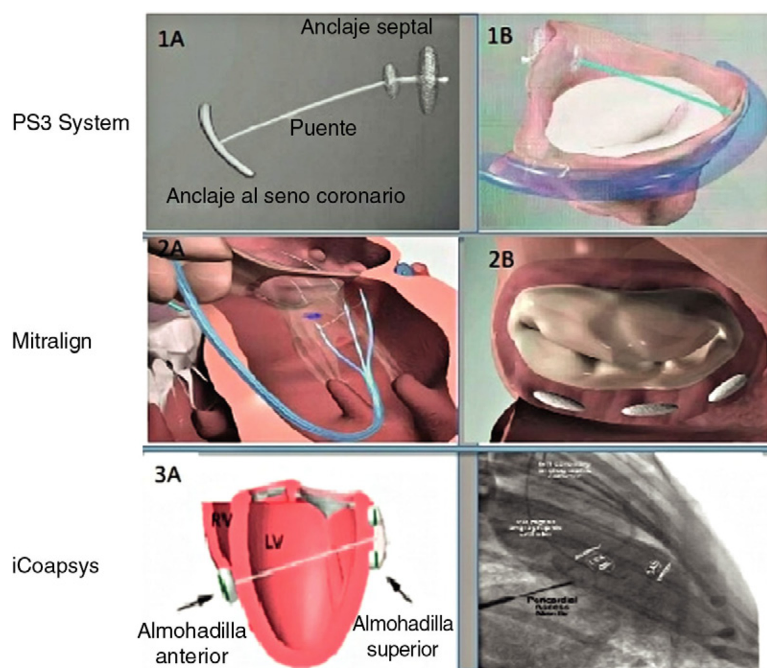


FIGURA 47-13 Dispositivos percutáneos para anuloplastia transvenosa mitral. *iCoapsys,* Miocor; *PS3,* Ample Medical.

teóricas que reales, ya que no se han descrito en las evaluaciones de modelos animales.

El Mitralign Percutaneous Annuloplasty System utiliza un catéter guía que pasa entre los dos músculos papilares (v. fig. 47-13) para acceder a este espacio subvalvular en la región del festón P2 mitral. El sistema Accucinch utiliza un abordaje transventricular para posicionar el anclaje, entrando por la zona medial o lateral hacia los músculos papilares. El anillo posterior se crea formando una cincha circunferencialmente de trígono a trígono (v. fig. 47-14). Se ha descrito que la IMi mejora, si bien los datos obtenidos por primera vez en el ser humano aún no han sido publicados. El sistema Millipede implanta un anillo anular reposicionable y recuperable nuevo (v. fig. 47-14) con un sistema exclusivo de inserción a través del abordaje transeptal o empleando una técnica mínimamente invasiva.

Remodelación ventricular

El dispositivo iCoapsys[87] se ha diseñado para reducir la IMi mediante la remodelación del VI (v. fig. 47-13). Este dispositivo percutáneo se implanta a través de una vaina de acceso pericárdica subxifoidea. Mediante un sistema de posicionamiento sofisticado se colocan dos almohadillas de fijación en la superficie del VI, una anterior y otra posterior. La punción del VI permite conectar las dos almohadillas a través de un cable de manera que se junten al aplicar tensión. A medida que se reduce el diámetro anteroposterior del VI también se reduce la dimensión anteroposterior del anillo mitral, con el objetivo de mejorar la coaptación de las valvas, reducir el anclaje de las cuerdas y mejorar la función del VI.[88,89]

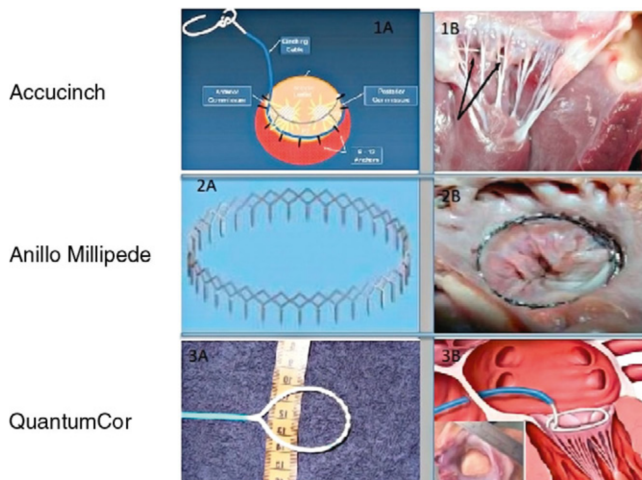


FIGURA 47-14 Anuloplastia directa utilizando el tratamiento percutáneo. *Accucinch,* Guided Delivery Systems.

El sistema BACE requiere una minitoracotomía, pero se implanta sobre el corazón latente. Se coloca una banda de silicona rodeando el surco auriculoventricular, poniendo las cámaras inflables incorporadas sobre el anillo mitral (AM). De esta forma, el AM se remodela para mejorar la coaptación de las valvas, y se puede ajustar a distancia después de la implantación. No se ha demostrado el compromiso de la arteria coronaria en modelos animales, y su eficacia preliminar se ha demostrado en 15 pacientes (datos no publicados).

Implantación de las cuerdas

Actualmente se encuentran en fase de desarrollo procedimientos transcatéter y percutáneos para actuar sobre las cuerdas, que incluyen el corte y la implantación de las mismas.[90] Concretamente, hay tres dispositivos en desarrollo: dispositivos para liberación transapical MitraFlex y Neochord (fig. 47-15) y el dispositivo transapical-transeptal Babic. Los dispositivos MitraFlex y Neochord utilizan un anclaje situado en la cara interna del miocardio del VI y otro en la valva a través de un abordaje transapical, y después se conectan ambos con una «cuerda» sintética. En el dispositivo Babic[91] se crean dos suturas continuas para tracción a través de la punción de la valva objetivo y se llevan al exterior a través de la vía transeptal. Se coloca un vendaje sobre las suturas venosas exteriorizadas, que se anclan en el lado auricular de la valva al retraer las suturas guía desde el extremo epicárdico. A continuación, se interpone un tubo de polímero entre la valva y la pared libre del miocardio y se asegura en la superficie epicárdica mediante un mando ajustable.

Sustitución de la válvula mitral

El objetivo de los abordajes percutáneos es proporcionar resultados comparables a los obtenidos con la cirugía. Dado que la reparación quirúrgica de la VM a menudo no es viable y es necesario sustituir la válvula, el reemplazo percutáneo puede ser una técnica importante (fig. 47-16). Para conseguir la liberación de una VM percutánea, deben superarse obstáculos enormes. En primer lugar, la forma asimétrica del anillo presenta una gran dificultad en la fabricación de los anillos para este dispositivo. En segundo lugar, puede necesitarse una nueva familia de diseños de anclaje para tratar las diversas etiologías de la IMi. En tercer lugar, la obstrucción en el tracto de salida puede producirse como consecuencia del tejido retenido de la válvula nativa. Y en cuarto lugar, las fugas paravalvulares que se producen en las válvulas implantadas quirúrgicamente pueden representar un problema importante y continuo.

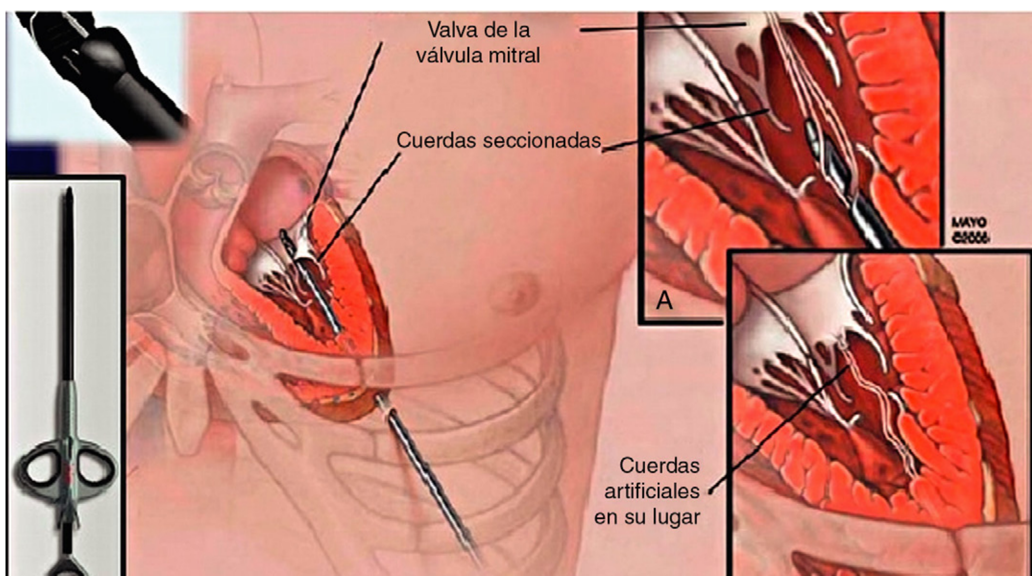


FIGURA 47-15 Reconstrucción percutánea mínimamente invasiva de las cuerdas mitrales.

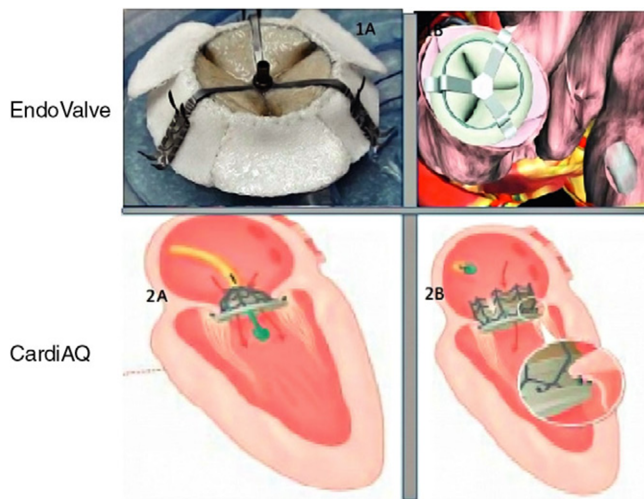


FIGURA 47-16 Sustitución percutánea de la válvula mitral. *CardiAQ,* CardiAQ Valve Technologies.

Actualmente hay tres dispositivos en varios estadios de desarrollo. La prótesis EndoValve-Herrmann se ha diseñado para su implantación a través de la aurícula izquierda mediante una minitoracotomía derecha con corazón latente. Esta estructura plegable de nitinol con conservación de la válvula se inserta sobre la válvula nativa con agarradores diseñados especialmente, que permiten su reposicionamiento antes de la liberación. Su viabilidad se ha demostrado en modelos animales de IMi y las versiones completamente percutáneas están en desarrollo. Una endoprótesis-válvula de nitinol, la prótesis Lutter, se ha implantado por vía transapical en modelos porcinos y la prótesis transeptal CardiAQ también se encuentra en fase de desarrollo preclínico. Ante los miles de problemas complejos que plantean estos sistemas, debemos esperar su perfeccionamiento antes de llegar a la realización de estudios clínicos.

Resumen

La evaluación clínica de los abordajes percutáneos para la SuVA y la reparación de la VM sigue estando limitada a un número relativamente pequeño de casos y a un estudio aleatorizado esencial en cada situación clínica. Actualmente, se ha demostrado la función clínica de la SuVA transcatéter en pacientes no operables. Los datos más recientes indican que la ITVA se convertirá, probablemente, en el procedimiento de elección también para los pacientes quirúrgicos de riesgo alto.

La reparación percutánea borde sobre borde es prometedora, según los datos iniciales y sus primeros usos clínicos, si bien aún está pendiente de determinar la aplicación de esta tecnología en la población general de pacientes. La oportunidad es, ciertamente, prometedora para los nuevos procedimientos percutáneos de reparación y reemplazo a medida que se evalúen más dispositivos en estudios en el hombre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TH, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-1011.
2. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, et al. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(5):1220-1225.
3. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38:61-67.
4. Cribier A, Savin T, Saoudi N, et al. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic valve stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement. *Lancet* 1986;1:63-67.
5. Perloff JK, Rogers WC. The mitral apparatus: functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation* 1972;46:227-239.
6. Murphy ES, Lawson RM, Starr A, Rahimtoola SH. Severe aortic stenosis in patients 60 years of age or older: left ventricular function and 10-year survival after valve replacement. *Circulation* 1981;64:II184-II188.
7. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2—isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88(1 Suppl):S23-S42.
8. Iung B, Cachier A, Baron G, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005;26:2714-2720.
9. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2006;114:e84-e231.
10. Andersen HR, Knudsen LL, Hasemakam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves: description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter techniques in closed chest pigs. *Eur Heart J* 1992;13:704-708.
11. Paniagua D, Condado JA, Besso J, et al. First human case of retrograde transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis. *Tex Heart Inst J* 2005;32:393-398.
12. Percutaneous Heart Valve Replacement. Technical Brief No. 2. Prepared by Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0025. 2010, Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality. Accessed 2010 July 28 at www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
13. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106:3006-3008.
14. Buellesfeld L, Gerckens U, Grube E. Percutaneous implantation of the first repositionable aortic valve prosthesis in a patient with severe aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71:579-584.
15. Piazza N, Grube E, Gerckens U, et al. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) CoreValve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroIntervention* 2008;4:242-249.
16. Rodés-Cabau J, Dumont E, De LaRochellière R, et al. Feasibility and initial results of percutaneous aortic valve implantation including selection of the transfemoral or transapical approach in patients with severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2008;102:1240-1246.
17. Coeytaux RR, Williams JW Jr, Gray RN, Wang A. Percutaneous heart valve replacement for aortic stenosis: state of the evidence. *Ann Intern Med* 2010;153:314-324.
18. Piazza N, Serruys PW, de Jaegere P. Feasibility of complex coronary intervention in combination with percutaneous aortic valve implantation in patients with aortic stenosis using percutaneous left ventricular assist device (TandemHeart). *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:161-166.
19. Nashef SA, Roques F, Michel P, et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:9-13.
20. Nashef SA, Roques F, Hammill BG, EuroSCORE Project Group. et al. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:101-105.
21. Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, Society of Thoracic Surgeons. et al. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1856-1864, discussion 1865-1864.
22. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, et al. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:180-187.
23. Osswald BR, Gegouskov V, Badowski-Zyla D, et al. Overestimation of aortic valve replacement risk by Euro SCORE: implications for percutaneous valve replacement. *Eur Heart J* 2009;30:74-80.
24. Brown ML, Schaff HV, Sarano ME, et al. Is the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation model valid for estimating the operative risk of patients considered for percutaneous aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:566-571.
25. Schenk S, Fritzsche D, Atoui R, et al. EuroSCORE-predicted mortality and surgical judgment for aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis* 2010;19:5-15.
26. Berry C, Cartier R, Bonan R. Fatal ischemic stroke related to nonpermissive peripheral artery access for percutaneous aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:56-63.
27. Bagur R, Dumont E, Doyle D, et al. Coronary ostia stenosis after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:253-255.
28. Clavel MA, Webb JG, Pibarot P, et al. Comparison of the hemodynamic performance of percutaneous and surgical bioprostheses for the treatment of severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1883-1891.
29. Eltchaninoff H, Tron C, Cribier A. Percutaneous implantation of aortic valve prosthesis in patients with calcific aortic stenosis: technical aspects. *J Interv Cardiol* 2003;16:515-521.
30. Ghanem A, Müller A, Nähle CP, et al. Risk and fate of cerebral embolism after transfemoral aortic valve implantation: a prospective pilot study with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1427-1432.
31. Smíd M, Ferda J, Baxa J, et al. Aortic annulus and ascending aorta: comparison of preoperative and periooperative measurement in patients with aortic stenosis. *Eur J Radiol* 2010;74:152.
32. Ng AC, Delgado V, van der Kley F, et al. Comparison of aortic root dimensions and geometries before and after transcatheter aortic valve implantation by 2- and 3-dimensional transesophageal echocardiography and multislice computed tomography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:94-102.
33. Messika-Zeitoun D, Serfaty JM, Brochet E, et al. Multimodal assessment of the aortic annulus diameter: implications for transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:186-194.
34. Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. Thirty-day results of the SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2010;122:62-69.
35. Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, et al. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation* 2010;121:870-878.
36. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies—the French experience. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1214-1223.
37. Reference deleted in proofs.
38. Reference deleted in proofs.
39. Messika-Zeitoun D, Serfaty JM, Brochet E, et al. Multimodal assessment of the aortic annulus diameter: implications for transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:186-194.
40. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, et al. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:698-703.
41. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 2006;113:842-850.
42. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-2198.
43. Reference deleted in proofs.
44. Leon MB, Smith CR, Mack M, PARTNER Trial Investigators. et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-1607.
45. Reference deleted in proofs.
46. Rodés-Cabau J, Houde C, Perron J, Benson LN, Pibarot P. Delayed improvement in valve hemodynamic performance after percutaneous pulmonary valve implantation. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1787-1788.
47. Falk V, Schwammenthal EE, Kempfert J, et al. New anatomically oriented transapical aortic valve implantation. *Ann Thorac Surg* 2009;87:925-926.



48. Webb JG, Altwegg L, Masson JB, et al. A new transcatheter aortic valve and percutaneous valve delivery system. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1855-1858.
49. Ye J, Webb JG, Cheung A, et al. Transcatheter valve-in-valve aortic valve implantation: 16-month follow-up. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1322-1324.
50. Ng AC, van der Kley F, Delgado V, et al. Percutaneous valve-in-valve procedure for severe paravalvular regurgitation in aortic bioprosthesis [Letter]. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:522-523.
51. Rodés-Cabau J, Dumont E, Doyle D. Valve-in-valve" for the treatment of paravalvular leaks following transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74:1116-1119.
52. Bartorelli AL, Andreini D, Sisillo E, et al. Left main coronary artery occlusion after percutaneous aortic valve implantation. *Ann Thorac Surg* 2010;89:953-955.
53. Schofer J, Schlater M, Treedeet H, et al. Retrograde transarterial implantation of a nonmetallic aortic valve prosthesis in high-surgical-risk patients with severe aortic stenosis: a first-in-man feasibility and safety study. *Circ Cardiovasc Interv* 2008:126-133.
54. Bijulic K, Tuebler T, Reichenspurner H, et al. Midterm stability and hemodynamic performance of transfemorally implantable nonmetallic, retrievable and repositionable aortic valve in patients with severe aortic stenosis. Up to 2-year follow-up of the direct-flow medical valve: a pilot study. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:595-601.
55. Buellesfeld L, Gerckens U, Grube E. Percutaneous implantation of the first repositionable aortic valve prosthesis in a patient with severe aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71:579-584.
56. Figulla HR, Ferrari M. Percutaneously implantable aortic valve: the JenaValve concept evolution. *Herz* 2006;31:685-687.
57. Inoue K, Owaki T, Nakamura T, Kitamura F, Miyamoto N. Clinical application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87:394-402.
58. Pate GE, Al Zubaidi A, Chandavimol M, et al. Percutaneous closure of prosthetic paravalvular leaks: case series and review. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:528-533.
59. Pate GE, Thompson CR, Munt BI, Webb JG. Techniques for percutaneous closure of prosthetic paravalvular leaks. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;67:158-166.
60. Hein R, Wunderlich N, Wilson N, Sievert H. New concepts in transcatheter closure of paravalvular leaks. *Future Cardiol* 2008;4:373-378.
61. Perloff JK, Rogers WC. The mitral apparatus: functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation* 1972;46:227-239.
62. Maisano F, Torracca L, Oppizzi M, et al. The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:240-246.
63. Bhudia SK, McCarthy P, Smedira NG, et al. Edge-to-edge (Alfieri) mitral repair results in diverse clinical settings. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1598-1606.
64. Alfieri OMF, De Bonis M, Stefano PL, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:674-681.
65. Bach DS, Bolling SF. Improvement following correction of secondary mitral regurgitation in end-stage cardiomyopathy with mitral annuloplasty. *Am J Cardiol* 1996;78:966-969.
66. Naqvi TZ, Buchbinder M, Zarbatany D, et al. Edge-to-edge repair utilizing a percutaneous suture device in an animal model. *Cathet Cardiovasc Interv* 2007;69:525-531.
67. Silvestry FE, Rodriguez LL, Herrmann HC, et al. Echocardiographic guidance and assessment of percutaneous repair for mitral regurgitation with the Evalve MitraClip: lessons learned from EVEREST I. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1131-1140.
68. Foster E, Wasserman HS, Gray W, et al. Quantitative assessment of severity of mitral regurgitation by serial echocardiography in a multicenter clinical trial of percutaneous mitral valve repair. *Am J Cardiol* 2007;100:1577-1583.
69. Feldman T. EVEREST Registry (Endovascular Valve Edge-to-edge REpair Studies): reduction in mitral regurgitation 12 months following percutaneous mitral valve repair. *Clin Cardiol* 2007; 30:416-417.
70. Herrmann HC, Kar S, Siegel R, et al. Effect of percutaneous mitral valve repair with the MitralClip on mitral valve area and gradient. *EuroIntervention* 2009;4:437-442.
71. Feldman T, Glower D. Patient selection for percutaneous mitral valve repair: insight from early clinical trial applications. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:84-90.
72. Feldman T, Foster E, Glower DG, for the EVEREST II Investigators. et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011;364:1395-1406.
73. Savage EB, Ferguson B Jr, DiSesa VJ. Use of mitral valve repair: analysis of contemporary United States experience reported to the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Ann Thorac Surg* 2003;75:820-825.
74. Webb JG, Harnek J, Munt BI, et al. Percutaneous transvenous mitral annuloplasty: initial human experience with device implantation in the coronary sinus. *Circulation* 2006;113:851-855.
75. Maselli D, Guarracino F, Chiaramonti F, et al. Percutaneous mitral annuloplasty: an anatomic study of human coronary sinus and its relation with mitral valve annulus and coronary arteries. *Circulation* 2006;114:377-380.
76. Goldberg SL, Van Bibber R, Schofer J, et al. The frequency of coronary artery compression and management using a removable mitral annuloplasty device in the coronary sinus. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(10 Suppl B):28.
77. Bax JJ, Poldermans D. Mitral regurgitation and left ventricular dyssynchrony: implications for treatment. *Heart* 2006;92:1363-1364.
78. Kuck HK, Webb JG, Harnek J, et al. Percutaneous treatment of functional mitral regurgitation: interim EVOLUTION study results with the MONARC system. *Am J Cardiol* 2007;100(8 Suppl 1):58L.
79. Maniu CV, Patel JB, Reuter DG, et al. Acute and chronic reduction of functional mitral regurgitation in experimental heart failure by percutaneous mitral annuloplasty. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1652-1661.
80. Duffy SJ, Federman J, Farrington C, et al. Feasibility and short-term efficacy of percutaneous mitral annular reduction for the therapy of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:205-210.
81. Siminiak T, Jerzykowska O, Kalmucki P, et al. Percutaneous trans-coronary-venous repair of functional mitral regurgitation: single-center experience with CARILLON mitral contour system. *Eur Heart J* 2008;29(abstract supplement):60.
82. Siminiak T, Hoppe UC, Schofer J, et al. Functional mitral regurgitation: percutaneous trans-coronary-venous repair using CARILLON mitral contour system: acute results from AMADEUS trial. *Eur Heart J* 2008;29 (abstract supplement):780.
83. Sorajja PNR, Thompson J, Zehr K. A novel method of percutaneous mitral valve repair for ischemic mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:663-672.
84. Burr LH, Krayenbuhl C, Sutton MS. The mitral plication suture: a new technique of mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;73:589-595.
85. Barlow CW, Ali ZA, Lim E, Barlow JB, Wells FC. Modified technique for mitral repair without ring annuloplasty. *Ann Thorac Surg* 2003;75:298-300.
86. Heuser RR, Witzel T, Dickens D, Takeda PA. Percutaneous treatment for mitral regurgitation: the QuantumCor system. *J Interv Cardiol* 2008;21:178-182.
87. Grossi EA, Saunders PC, Woo YJ, et al. Intraoperative effects of the Coapsys annuloplasty system in a randomized evaluation (RESTOR-MV) of functional ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1706-1711.
88. Mishra YK, Mittal S, Jaguri P, Trehan N. Coapsys mitral annuloplasty for chronic functional ischemic mitral regurgitation: 1-year results. *Ann Thorac Surg* 2006;81:42-46.
89. Pedersen WR, Block P, Leon M, et al. iCoapsys mitral valve repair system: percutaneous implantation in an animal model. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:125-131.
90. Messas E, Guerrero JL, Handschumacher MD, et al. Chordal cutting: a new therapeutic approach for ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2001;104:1958-1963.
91. Maisano F, Michev I, Vigano G, Alfieri O, Colombo A. Transapical mitral valve repair: chordal implantation with a suction and suture device. *Am J Cardiol* 2008;102(abstract suppl):8i.

CAPÍTULO 48 Manifestaciones, patogenia y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares asociadas al VIH

David C. Lange, Eric A. Secemsky, Jennifer E. Ho y Priscilla Y. Hsue

Perspectiva general

En 2008 se calculó que había 33 millones de personas que vivían con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en todo el mundo, de los cuales aproximadamente 1,4 millones vivían en Norteamérica.[1] La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) a mediados o finales de los años noventa provocó un descenso espectacular de las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas al VIH.[2] En un estudio con pacientes ambulatorios con VIH se determinó que la tasa de mortalidad de 1.255 pacientes en EE. UU. que tenían al menos un recuento de células CD4+ menor de 100 células/μl disminuyó de 29,4 a 8,8 por 100 pacientes año entre 1995 y el segundo trimestre de 1997.[2] Este período coincide con el inicio de la administración de inhibidores de la proteasa. De igual modo, en un estudio de cohortes europeo de 4.270 pacientes que tenían un recuento de CD4+ menor de 500 células/μl, la tasa de mortalidad cayó desde 23,3 a 4,1 por 100 pacientes año durante mediados de 1995 y finales de 1997 hasta comienzos de 1998.[3] En esos estudios no solo se demostró el descenso de las tasas de mortalidad entre los pacientes con infección por el VIH, sino también se demostró el descenso de la incidencia de infecciones oportunistas,[2] relacionado con la intensidad del tratamiento antirretroviral.[3] En estudios más recientes se han seguido demostrando tasas de mortalidad mejores en la era del TARGA.[4-8]

Con esos avances en el tratamiento del VIH y la mejoría consecuente de la esperanza de vida han surgido nuevas preocupaciones de salud en las personas infectadas por el VIH. Los nuevos datos hacen pensar en que las personas infectadas que reciben tratamiento con éxito con medicamentos antirretrovirales a largo plazo, en los que se restauran los recuentos CD4+ normales y las cargas virales del VIH indetectables, tienen aún una esperanza de vida más corta en comparación con las personas no infectadas.[9,10] Cabe resaltar que el riesgo de muerte no relacionada con el síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA) en pacientes positivos al VIH con un recuento CD4+ mayor de 200 células/μl es mayor que el de muerte relacionada con el SIDA.[11] En particular, las enfermedades cardiovasculares prematuras se han convertido en un problema prominente en pacientes con infección por el VIH, ya que los pacientes positivos tienen tasas mayores de episodios coronarios ateroescleróticos y de mortalidad cardiovascular en comparación con los controles no infectados.[12-14] Además, las anomalías metabólicas como la hiperlipemia, la hipertensión arterial y la hiperglucemia son más frecuentes en las personas positivas al VIH que en la población general. Es improbable que las diversas etiologías contribuyan a las enfermedades cardiovasculares prematuras en la infección por el VIH. Parece ser que las enfermedades cardiovasculares se aceleran por la alteración de las respuestas inmunitarias y por el estado inflamatorio crónico que se producen como consecuencia de la infección por el VIH y por los efectos no deseados de los medicamentos antirretrovirales.

Tratamiento antirretroviral

La replicación descontrolada del VIH aumenta tanto el riesgo cardiovascular como el de otras complicaciones no relacionadas con el SIDA.[11,15,16] El TARGA consiste en general en un régimen de varios fármacos que incluye un inhibidor de la proteasa, un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido o una combinación de ambos,[5] y representa el régimen de tratamiento más frecuente para suprimir la replicación del VIH. En las directrices del International AIDS Society USA Panel se recomendaba iniciar el TARGA en todos los pacientes asintomáticos con recuentos CD4+ menores de 350 células/μl y un tratamiento «individualizado» para casos seleccionados con recuentos CD4+ mayores de 350 células/μl.[17] El TARGA debe considerarse en pacientes con riesgo cardiovascular alto, cargas víricas altas (> 100.000 copias/ml), un descenso rápido del recuento CD4+ (descenso > 100/μl por año), infecciones activas por hepatitis B o C o presencia de nefropatía asociada al VIH.[17] Aún se desconoce si el inicio más prematuro del TARGA con recuentos CD4+ más altos mejorará el riesgo cardiovascular en pacientes infectados por el VIH de riesgo alto.

La elección inicial del TARGA depende principalmente del genotipo del VIH y de los patrones de resistencia a fármacos, pero es necesario tener en cuenta las interacciones farmacológicas y los efectos metabólicos secundarios en pacientes con riesgo cardiovascular alto. Los fármacos antirretrovirales nuevos, como los inhibidores de la integrasa y los inhibidores de la entrada del virus, pueden tener perfiles de efectos secundarios cardiovasculares más favorables en comparación con los medicamentos tradicionales empleados en el TARGA, y pueden tenerse en cuenta cuando el riesgo cardiovascular sea alto.[18]

Inhibidores de la proteasa

Los inhibidores de la proteasa (IP) son la clase de fármacos antirretrovirales más utilizados para tratar el VIH y se mencionan en la tabla 48-1 junto a las interacciones farmacológicas y a los efectos secundarios más importantes.[19] Los IP se unen al lugar de la enzima proteasa del VIH-1 e inhiben la escisión de los precursores poliproteicos víricos en

TABLA 48-1 Inhibidores de la proteasa

NOMBRE GENÉRICO	EFECTOS CARDÍACOS O METABÓLICOS	EPISODIOS ADVERSOS FRECUENTES	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS IMPORTANTES*
Amprenavir	Hiperglucemia, ↑TG, ↑intervalo QTc	Acidosis láctica, entumecimiento periorbitario y periférico, exantema, náuseas, diarrea	Lovastatina, simvastatina, bepridil
Atazanavir	↑intervalo PR	Acidosis láctica, hiperbilirrubinemia	Inhibidores de la bomba de protones, bepridil
Darunavir/ritonavir	↑LDL, ↑TG, hiperglucemia, ↓FC, IM, redistribución de la grasa	Efectos secundarios digestivos, neutropenia, ↑ALT/AST	Lovastatina, simvastatina, midazolam, rifampicina, sildenafilo (si se usa para la HTN pulmonar)
Fosamprenavir	↑glucosa sanguínea, ↑TG	Igual que para amprenavir	Flecainida, propafenona, lovastatina, simvastatina
Indinavir	Hiperglucemia, redistribución de la grasa, IM, ↑TG, ↑intervalo QTc	Ojos, boca y piel secos; nefrolitiasis, hiperbilirrubinemia, neutropenia, paroniquia, vasculitis	
Lopinavir/ritonavir	↑LDL, ↑TG, hiperglucemia, pérdida de peso, fibrilación auricular, ↑intervalo PR, redistribución de la grasa, ↓FC, IM, ↑intervalo QTc	Pancreatitis, efectos secundarios digestivos frecuentes pero leves	Véase ritonavir
Nelfinavir	Redistribución de la grasa, hiperglucemia/hipoglucemia, ↑LDL, ↑intervalo QTc	Nefrolitiasis, más diarrea que otros IP	Amiodarona, quinidina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina
Ritonavir	↑LDL, ↑TG, síncope, ↑intervalo PR, ↓FC, IM, ↑intervalo QTc	Pancreatitis, alteración del sentido del gusto	Igual que para nelfinavir; bepridil, clozapina, estradiol, flecainida, metadona, propafenona
Saquinavir	Redistribución de la grasa, hiperglucemia	Alteración del sentido del gusto	
Tipranavir/ritonavir	↑LDL, ↑TG, hiperglucemia	Exantema, efectos secundarios digestivos, ↑ALT/AST, mialgias	Lovastatina, simvastatina, sildenafilo (si se administra para la HTN pulmonar)

*Todos los IP interactúan con fármacos antiarrítmicos, ergotamínicos, triazolobenzodiacepinas (alprazolam, midazolam y triazolam) y son paninductores de las enzimas del sistema citocromo P450 (barbitúricos, carbamacepina, etanol, fenitoína y rifampicinas). Estos fármacos no deben usarse con IP.
ALT, alanina transaminasa; *AST,* aspartato aminotransferasa; *FC,* frecuencia cardíaca; *HTN,* hipertensión arterial; *IM,* infarto de miocardio; *IP,* inhibidor de la proteasa; *LDL,* lipoproteínas de baja densidad; *TG,* triglicéridos.

las proteínas funcionales necesarias para que el VIH sea infeccioso. De esta forma, se producen partículas víricas no infecciosas, imperfectamente desarrolladas. Los IP se asocian a una amplia variedad de efectos secundarios entre los que se incluyen los trastornos del metabolismo de la glucosa y de los lípidos, la hepatotoxicidad, las molestias digestivas, la disfunción sexual y el aumento del riesgo de hemorragia.[20] Con frecuencia, esos acontecimientos adversos son suficientemente graves como para provocar la suspensión del tratamiento.[21]

Además, como todos los IP inhiben el metabolismo de la enzima 3A4 del citocromo (CYP) P450, interaccionan con muchos medicamentos cardíacos, como se puede ver en la tabla 48-1. Se ha descrito rabdomiólisis con la combinación de un IP y una estatina metabolizada por las enzimas hepáticas 3A del citocromo P450, como la simvastatina.[22,23]

Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos/nucleótidos

Los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos/nucleótidos (ITIN) son análogos estructuralmente defectuosos de los nucleótidos víricos. Después de incorporarse al ADN vírico, terminan prematuramente la síntesis de la cadena vírica e inhiben la replicación del virus. A diferencia de los IP, los ITIN son bien tolerados en general y no interfieren con el sistema CYP450 pero provocan efectos secundarios mitocondriales que se expresan clínicamente como neuropatía periférica, miopatía, acidosis láctica, esteatosis hepática, pancreatitis y lipodistrofia.[24] En la tabla 48-2 se presentan varios ITIN, sus dosis y los efectos secundarios más frecuentes.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) bloquean el alargamiento de la cadena de ADN al unirse directamente a la enzima transcriptasa inversa.[24,25] La potencia antivírica y la buena tolerabilidad de los ITINN los convierten en un componente favorito de los TARGA, en especial porque los efectos secundarios y la resistencia cruzada no se superpone con los ITIN. Los efectos secundarios descritos con mayor frecuencia son exantema, elevación de las enzimas hepáticas y redistribución de la grasa.[24,25] En la tabla 48-2 se presentan varios ITINN, sus dosis y los efectos secundarios más frecuentes.

Inhibidores de la fusión

La enfuvirtida es un fármaco que pertenece a una de las clases más modernas de los antirretrovirales, conocida como *inhibidores de la fusión*.[26] Este fármaco impide los cambios de conformación necesarios para la fusión de los viriones con las células hospedadoras. Como este fármaco es caro y necesita administrarse por vía inyectable, se reserva en general para pacientes en los que han fracasado otros regímenes antirretrovirales. El maraviroc, otro inhibidor de la fusión, bloquea el receptor CCR5 de las células CD4+ del huésped. Se administra por vía oral. Aunque los estudios a corto plazo de maraviroc han demostrado una seguridad y una eficacia buenas y un perfil cardiovascular favorable en general, se desconocen los efectos a largo plazo del bloqueo del receptor CCR5 del huésped.[27]

Inhibidores de la integrasa

Otra clase nueva de medicamentos antirretrovirales está formada por los inhibidores de la integrasa, como el raltegravir, que inhibe la integrasa del VIH-1, una enzima importante que permite la inserción del ADN del virus VIH-1 en el genoma de las células huésped. El raltegravir es seguro y eficaz, si bien la resistencia aparece con relativa rapidez.[28] Los efectos secundarios más frecuentes del raltegravir son cefalea, cansancio y náuseas, aunque no se han referido alteraciones cardíacas o metabólicas sistemáticas relacionadas con el tratamiento.[28]

Medicamentos combinados

Para reducir la elevada carga de pastillas asociada a varios regímenes TARGA, ahora se dispone de pastillas combinadas que contienen efavirenz/emtricitabina/tenofovir, zidovudina/lamivudina, abacavir/lamivudina, abacavir/lamivudina/zidovudina y emtricitabina/tenofovir. Los perfiles de efectos secundarios concuerdan en general con los de los componentes individuales. Los estudios retrospectivos demuestran una durabilidad prolongada de los regímenes TARGA que contienen

TABLA 48-2 Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos/nucleótidos e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

NOMBRE GENÉRICO	EFECTOS CARDÍACOS O METABÓLICOS	EPISODIOS ADVERSOS FRECUENTES
ITIN		
Abacavir (ABC)	↑TG, IM, redistribución de la grasa	Reacción de hipersensibilidad en el 4% de los casos, aproximadamente
Didanosina (ddI)	Hiperglucemia	Neuropatía periférica en el 15%, neuritis óptica, pancreatitis muy poco frecuente
Emtricitabina	↑TG, hiperglucemia	Su interrupción puede reagudizar la hepatitis B
Entecavir	Hiperglucemia, edema periférico	↑ALT/AST, cefalea, cansancio, mareos, molestias digestivas, hematuria
Lamivudina (3TC)	Redistribución de la grasa	Bien tolerada en general
Estavudina (d4T)	Ninguno	Neuropatía periférica; riesgo mayor en pacientes con recuentos CD4+ < 50 células/μl
Tenofovir	↑TG, hiperglucemia	Náuseas; bien tolerado en general
Zalcitabina (ddC)	Ninguno	Tasa alta de neuropatía periférica, úlceras bucales; pocas veces se usa, debido a los efectos secundarios
Zidovudina (AZT)	Ninguno	Náuseas, cefalea, cansancio, anemia, neutropenia, neuropatía, miopatía
Combinación ITIN		
ABC/3TC	Igual que para ABC	Igual que para ABC
AZT/3TC	Ninguno	Igual que para AZT
AZT/3TC/ABC	Igual que para AZT y ABC	Igual que para AZT y ABC
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir	Igual que para efavirenz, emtricitabina y tenofovir	Igual que para efavirenz, emtricitabina y tenofovir por separado
Emtricitabina/tenofovir	Igual que para emtricitabina y tenofovir	Igual que para emtricitabina y tenofovir
ITINN		
Delavirdina	Redistribución de la grasa	Exantema, ↑ALT/AST
Efavirenz	↑TG, hiperglucemia	Exantema, síntomas en SNC (insomnio)
Etravirina	Hiperglucemia, ↑LDL, ↑TG, HTN	Exantema, náuseas, ↑ALT/AST, neuropatía
Nevirapina	Ninguno	Exantema, hepatitis

ALT, alanina transaminasa; *AST,* aspartato aminotransferasa; *HTN,* hipertensión arterial; *IM,* infarto de miocardio; *ITIN,* inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos/nucleótidos; *ITINN,* inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; *LDL,* lipoproteínas de baja densidad; *SNC,* sistema nervioso central; *TG,* triglicéridos.

pastillas combinadas, cabe suponer que debido a la menor carga de pastillas, los mejores perfiles de efectos secundarios y el mayor cumplimiento de la medicación.[29]

Efectos metabólicos de la infección por el VIH y tratamiento antirretroviral

La enfermedad por el VIH y el tratamiento antirretroviral se han asociado a muchos efectos metabólicos diferentes como hiperlipemia, resistencia a la insulina e hipertensión arterial. Sin embargo, las relaciones entre infección por el VIH, tratamiento antirretroviral y factores de riesgo cardíacos son complejos y no se conocen con detalle. En los pacientes con infección por el VIH no tratados los recuentos CD4+ más bajos se asocian a un colesterol sanguíneo total más bajo, colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) más bajo y triglicéridos más altos.[30] Con independencia de las variaciones de la composición del cuerpo, los IP inducen hiperlipemia y resistencia a la insulina en pacientes con infección por el VIH.[31] Cada IP parece tener efectos diferentes en el metabolismo lipídico. Por ejemplo, el ritonavir eleva los triglicéridos y reduce ligeramente el colesterol de las HDL, pero no afecta al colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).[32,33] El indinavir no afecta a las lipoproteínas, pero induce resistencia a la insulina.[34] El lopinavir/ritonavir aumenta los triglicéridos pero no afecta al colesterol de las LDL o HDL, ni afecta a la resistencia a la insulina.[35] Debe mencionarse que estos estudios tenían como objetivo aislar los efectos secundarios de cada fármaco, eran de una duración relativamente breve e incluían sujetos VIH negativos. El atazanavir es el que menos afecta a las concentraciones de triglicéridos.[36] Las clases más modernas de los medicamentos antirretrovirales, es decir, los inhibidores de la integrasa y los inhibidores del CCR5, no parecen asociarse a una dislipemia significativa.

En 2003 en un estudio multicéntrico de cohortes sobre el SIDA se incluyeron pacientes infectados por el VIH tratados durante períodos más prolongados. Los resultados de este estudio aportan una imagen más clara sobre las variaciones lipídicas asociadas a la enfermedad por el VIH y su tratamiento.[37] Participaron 50 pacientes con infección por el VIH en los que se pudieron obtener muestras de sangre antes de que se volvieran VIH positivos, antes de iniciar el TARGA, 7,8 años después como media y en cuatro visitas de seguimiento durante el tratamiento. Como se ve en la figura 48-1, el colesterol total y en las LDL disminuyó después del inicio de la enfermedad por el VIH pero volvió a las concentraciones previas a la infección o más altas con el TARGA. No obstante, las concentraciones del colesterol HDL disminuyeron mucho después de comenzar el VIH, y no se recuperaron. Los triglicéridos se midieron una vez durante el tratamiento y se elevaron.

En otro estudio sobre los efectos de los IP en los lípidos en pacientes con infección por el VIH se demostró que estos fármacos incrementan el colesterol total y LDL en un 20 al 60% y pueden aumentar los triglicéridos a más del doble.[38] La sustitución de un IP por una clase alternativa de medicación, incluidos los ITINN como la nevirapina o el efavirenz o un ITIN como el abacavir, reduce el colesterol LDL y las concentraciones de triglicéridos e incrementa el colesterol HDL.[39]

Hipertensión arterial

Se ha descrito hipertensión arterial hasta en un tercio de los pacientes con infección por el VIH.[40,41] Algunos estudios relacionan los ITINN y los IP con la hipertensión arterial,[42,43] mientras que en otros no se demuestra tal asociación.[40] En general, la hipertensión arterial asociada al VIH parece estar relacionada con la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico.[41] Por desgracia, no disponemos de estudios que examinen los efectos a largo plazo de la hipertensión arterial asociada al VIH o al

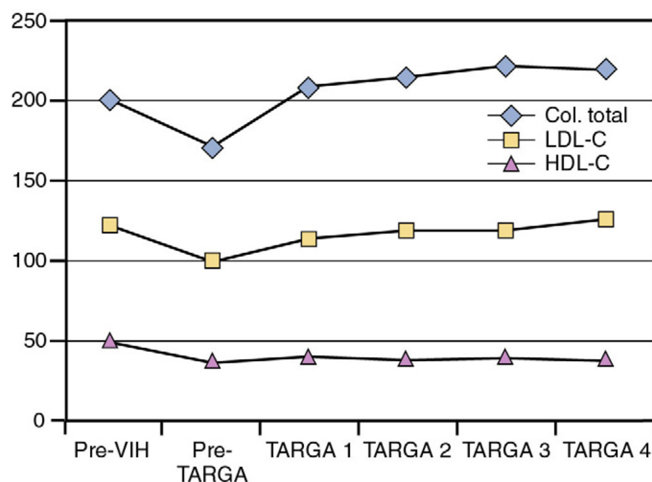


FIGURA 48-1 Esta figura muestra las concentraciones lipídicas en varones infectados por el VIH antes de la seroconversión *(pre-VIH),* antes de empezar a recibir el tratamiento antirretroviral de gran actividad *(Pre-TARGA),* primera visita después de iniciar el TARGA *(TARGA 1),* segunda visita después del TARGA *(TARGA 2),* tercera visita después del TARGA *(TARGA 3)* y cuarta visita después del TARGA *(TARGA 4).* La media del intervalo entre las determinaciones pre-VIH y pre-TARGA fue de 7,8 años. El intervalo entre la determinación pre-TARGA y la primera determinación pos-TARGA fue de 1,3 años. La media de los intervalos posteriores entre las determinaciones fue de 0,5, 2,1 y 0,6 años. Las concentraciones de colesterol total y colesterol de las lipoproteínas de baja densidad *(LDL-C)* aumentaron durante el TARGA, pero eran menores antes del tratamiento en comparación con los valores obtenidos antes de la infección por el VIH. *Col. total,* colesterol total; *HDL-C,* colesterol de las lipoproteínas de alta densidad. *(Tomado de Riddler SA, Smit E, Cole SR, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men.* JAMA *2003;289:2978-2982.)*

TARGA, por tanto, en la mayoría de las directrices se recomienda un tratamiento intensivo de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, incluida la hipertensión, que, sin embargo, no se menciona actualmente como aspecto a tener en cuenta antes de iniciar el tratamiento ni como indicación para modificar un régimen TARGA en un paciente dado.

Lipodistrofia y síndrome metabólico

La redistribución de la grasa, también llamada *lipodistrofia* o *lipoatrofia,* se caracteriza por la pérdida selectiva de grasa de la cara y las extremidades con o sin acumulación de grasa en el cuello, región dorsocervical, abdomen y tronco.[39,44] La lipodistrofia en pacientes con infección por el VIH se asocia a anomalías metabólicas como resistencia a la insulina, alteración de la tolerancia a la glucosa, triglicéridos elevados, colesterol en las HDL bajo e hipertensión arterial.[45,46]

La lipodistrofia es clínicamente evidente en el 20 al 35% de los casos después de 1 o 2 años de tratamiento combinado con TARGA.[47] El tipo y la duración del tratamiento antirretroviral están estrechamente relacionados con el desarrollo y la intensidad de la lipodistrofia. La lipodistrofia grave es más probable con el tratamiento combinado con un IP y dos ITIN, en especial estavudina con didanosina.[39] El entrenamiento del ejercicio, solo[48] o en combinación con metformina,[49] mejora la composición corporal en pacientes con lipodistrofia, mientras que la inyección de materiales sintéticos de relleno mejora el aspecto estético de los pacientes con infección por el VIH[50] pero no mejora los efectos metabólicos. La utilización de estavudina y lopinavir/ritonavir se asoció a un síndrome metabólico en un estudio transversal de personas infectadas por el VIH.[51] En otro estudio se demostró que el inicio del TARGA en pacientes con infección por el VIH que no han recibido tratamiento con anterioridad se asoció al desarrollo de síndrome metabólico, con lo que aumentó el riesgo cardiovascular.[52]

Detección sistemática de las enfermedades cardiovasculares en pacientes positivos al VIH

Aunque se han desarrollado varios modelos multivariables para calcular la probabilidad de cardiopatía isquémica (CI) en la población general, no se han validado en pacientes con infección por el VIH. El modelo más utilizado, la puntuación de riesgo de Framingham, parece infraestimar el riesgo de CI en pacientes con infección por el VIH que son fumadores.[53] Es difícil desarrollar un modelo único para los pacientes positivos al VIH, ya que no está claro qué factores de riesgo o exposiciones específicos del VIH son relevantes para el desarrollo de la CI. Un modelo de predicción del riesgo de CI específico del VIH diseñado por el grupo del estudio Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) incorporó la exposición a los IP con los factores de riesgo de CI tradicionales. Este modelo pareció ser razonablemente preciso en estudios preliminares, por ejemplo, en las 33.594 personas/año observadas en este estudio se produjeron 157 episodios de CI. La ecuación DAD predijo 153 episodios y el área bajo la curva de características funcionales fue de 0,78 (intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,75 a 0,82).[53] La Infectious Diseases Society of America/HIV Medicine Association recomienda analizar los estudios lipídicos y la glucosa en ayunas antes y en las 4-6 semanas siguientes al inicio del TARGA; también se recomienda medir periódicamente el peso corporal y revisar las modificaciones de la forma del cuerpo.[54]

Como sucede con los modelos multivariantes de predicción del riesgo de CI, la sensibilidad y la especificidad de la prueba de esfuerzo con ejercicio y farmacológica no están demostradas en la población de pacientes VIH positivos y, en general, la utilización de esta herramienta de estratificación del riesgo sigue actualmente las directrices de la población general. De igual modo, se necesita continuar trabajando para aclarar la importancia de los marcadores sustitutos de CI como el grosor de la íntima-media de la arteria carótida (GIM carotídeo), los biomarcadores inflamatorios como la proteína C reactiva de sensibilidad alta (PCRsa) y la apolipoproteína B100, ya que estas pruebas aún no han sido validadas para la detección de CI en pacientes con infección por el VIH.[55] En un estudio en el que se evaluaron personas infectadas por el VIH se encontró que la elevación de la PCR y el VIH se asociaban de manera independiente al aumento del riesgo de infarto de miocardio (IM).[56]

Infección por VIH e infarto de miocardio

En 1998 se describieron los primeros casos de CI en dos varones jóvenes infectados por el VIH que habían recibido IP.[57,58] En este momento, aún se debate si la tasa de episodios coronarios está realmente aumentada en pacientes con infección por el VIH y si este incremento está mediado por el TARGA.

En un estudio retrospectivo de 36.766 pacientes con infección por el VIH tratados en las instalaciones del Veterans Affairs entre 1993 y 2001 no se encontró que los episodios cardiovasculares o cerebrovasculares aumentasen en pacientes que recibieron TARGA durante un período de seguimiento medio de 40 meses.[59] De igual modo, en un metaanálisis de 30 estudios clínicos aleatorizados la incidencia de IM no fue mayor en los casos tratados con IP que en los que recibieron ITIN, si bien la duración del tratamiento fue de solo 1 año y el número de episodios fue pequeño.[60]

Sin embargo, la frecuencia de IM aumentó en el HIV Outpatient Study (HOPS) después de introducir los IP, presentándose un IM en 19 de 3.247 pacientes que tomaban IP pero solo en 2 de los 2.425 que no tomaban esos fármacos.[61] El grupo de estudio DAD siguió prospectivamente a 23.468 pacientes con infección por el VIH durante una media de 1,6 años con una exposición media al tratamiento antirretroviral de 1,9 años, y demostró que el riesgo de IM aumentó con la exposición más prolongada al tratamiento antirretroviral combinado.[62] En particular, la exposición a los IP durante más de 6 años se asoció al aumento del riesgo de IM, un resultado que solo se atenuó en parte después de tener en cuenta la presencia de dislipemia.[63] Otros datos del estudio DAD demostraron que algunos fármacos en particular, como los IP indinavir y lopinavir/ritonavir, y los ITIN, como didanosina y abacavir, se asociaron a un riesgo mayor de IM en su cohorte.[64]

En la French Hospital Database on HIV se diagnosticó un IM en 60 de 34.976 pacientes durante una mediana de seguimiento de 33 meses.[65] En este estudio, los pacientes que tomaban un IP tenían un riesgo significativamente mayor de IM en comparación con los pacientes que no tomaban IP, con un riesgo relativo de 2,56. El riesgo relativo de los casos que tomaron IP durante 30 meses o más en comparación con los que los tomaron durante menos de 18 meses fue de 3,6. En la base de datos del Kaiser Permanente Medical Care Program del norte de California se verificaron 72 episodios coronarios, incluidos 47 episodios de IM, en 4.159 pacientes con infección por el VIH durante una mediana de seguimiento de 4,1 años.[66] La exposición mediana al IP fue de 2,8 años.

La tasa de episodios coronarios fue parecida en pacientes que tomaban y no tomaban IP, aunque los pacientes infectados por el VIH tuvieron una tasa 6,5, en comparación con 3,8 episodios por 1.000 pacientes/año en los controles no infectados por el VIH. Los efectos secundarios cardiovasculares relacionados con el abacavir han sido motivo de controversia recientemente. El empleo de este fármaco pareció aumentar el riesgo de IM en algunos estudios observacionales, pero no en otros.[67,68] Las discrepancias en los resultados de estos estudios parecen deberse a las diferencias en el diseño de los estudios, los tiempos de seguimiento breves, la ausencia de grupos control y los datos escasos sobre el TARGA.[69]

Por el contrario, en el estudio Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy (SMART), en el que participaron 5.472 pacientes infectados por el VIH que fueron aleatorizados para recibir un tratamiento de supresión vírica (TARGA continuo) frente a una pauta de conservación de fármacos (TARGA intermitente), se demostró que los pacientes asignados para recibir TARGA continuo tenían un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares mortales o no mortales en comparación con los que recibieron TARGA intermitente.[16] Además, el inicio del TARGA en pacientes que nunca habían recibido tratamiento dieron lugar a una mejoría espectacular de la función endotelial, lo que hace pensar en que la administración del TARGA a corto plazo puede disminuir en realidad el riesgo cardiovascular.[71]

En conjunto, esos estudios indican que los posibles efectos beneficiosos a corto plazo del TARGA están relacionados con la supresión de la replicación del virus, y se contrarrestan por los efectos cardiovasculares negativos a largo plazo relacionados con la resistencia a la insulina y la dislipemia. Estos datos confirman la hipótesis de que el VIH está asociado en sí mismo al aumento del riesgo de CI. Estos estudios apuntan a que la tasa de IM es mayor en pacientes con infección por el VIH que toman IP y que el riesgo aumenta a medida que se alarga la duración del tratamiento. Aunque las tasas de episodios coronarios de estos estudios son relativamente bajas, el riesgo puede ser mayor a medida que la población con VIH envejece. Se necesitan más estudios con seguimiento a más largo plazo para definir mejor el mecanismo que subyace en la relación entre los fármacos empleados para el VIH y el riesgo CV.

Características clínicas de la cardiopatía isquémica en pacientes con infección por el VIH

Se analizaron las características clínicas de 334 pacientes, 225 (67%) de los cuales se presentaron con un infarto agudo de miocardio, procedentes de diversas publicaciones, como se resume en la tabla 48-3.[21,72-78] Solo 31 (9%) de esos pacientes eran mujeres. La edad media de los pacientes con infección por el VIH e IM fue aproximadamente de 8 a 11 años menor que en los pacientes con IM y VIH negativos, un dato que confirma la importancia del VIH o su tratamiento en la patogenia del IM. La proporción de pacientes que recibieron IP varió entre el 49 y el 71%. En cada uno de esos estudios, más de la mitad de los pacientes fumaban cigarrillos en el momento de presentar su episodio coronario.

En los casos en los que se describieron las concentraciones medias del colesterol en las HDL, fueron muy bajas en cada uno de los tres estudios, variando entre 28 y 35 mg/dl[73,74,78] y significativamente menores que las observadas en pacientes positivos al VIH sin CI[74] y menores que en los controles sin VIH con CI.[73,78] Las concentraciones medias de colesterol LDL fueron menores en pacientes coronarios VIH positivos respecto a los controles coronarios VIH negativos en un estudio,[73] pero no en otro.[78] En la cohorte francesa, las concentraciones de colesterol LDL fueron mucho mayores en los pacientes con infección por el VIH con CI que en los que no la tenían.[74]

Como cabría esperar en una población más joven, es frecuente encontrar enfermedad de un vaso,[73-76,78] y la puntuación Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) de riesgo[79] es baja si hay un síndrome coronario agudo.[78] Por lo tanto, los pacientes infectados por el VIH tienden a tener una evolución favorable después de los episodios coronarios. En los estudios incluidos en la tabla 48-3 en los que se describió el seguimiento solo se produjeron nueve muertes intrahospitalarias (4,8%) entre 189 pacientes.[73,74,76-78]

En estos pacientes se ha realizado a menudo una angioplastia coronaria o se ha implantado una endoprótesis, con resultados inmediatos excelentes. No obstante, la tasa de reestenosis parece ser más alta que en los pacientes sin infección por el VIH,[73,78] un efecto que puede estar relacionado con diferencias en las características patológicas de la ateroesclerosis en pacientes positivos al VIH, como comentaremos a continuación. En un estudio la reestenosis apareció en 15 de 29 pacientes positivos al VIH en comparación con 3 de 21 controles no positivos (52 frente a 14%) que se sometieron a una intervención coronaria percutánea en la era anterior a las endoprótesis con elución de fármacos (EEF).[78] De igual modo, en otro estudio 6 de 14 pacientes con infección por el VIH tuvieron una reestenosis que necesitó la revascularización del vaso objetivo en comparación con 4 de 38 controles no infectados (43 frente a 11%).[73] Las tasas de reestenosis son mayores después de la angioplastia con balón y después de implantar una endoprótesis, y en los pacientes positivos al VIH debe valorarse la EEF porque las tasas de reestenosis de la endoprótesis son menores cuando se emplea una EEF en comparación con las metálicas no recubiertas.[80] En comparación con los controles a 1 año de seguimiento, los síndromes coronarios agudos recurrentes fueron más frecuentes en los pacientes infectados por el VIH.[81]

Disponemos de pocos datos que describan los resultados después de un implante de derivación arterial coronaria (IDAC) en pacientes positivos al VIH. En una serie pequeña, de 37 pacientes con infección por el VIH que fueron seguidos después de la cirugía de derivación coronaria, la supervivencia sin episodios fue del 81% a 3 años.[82] Cabe resaltar que la mediana de edad de los pacientes que recibieron la derivación en este estudio era de solo 44 años. En otro estudio sobre pacientes tratados en el sistema de salud Kaiser, los que tenían infección por el VIH y se sometieron a una cirugía cardiotorácica tuvieron menos complicaciones que los controles no infectados (5,3 frente a 26,3%).[83] No disponemos de estudios a gran escala con pacientes con infección por el VIH que sean derivados para recibir un injerto de derivación con seguimiento a largo plazo, y tampoco hay estudios que describan las tasas de permeabilidad del injerto después de la derivación coronaria en pacientes con infección por el VIH.

Patogenia de la cardiopatía isquémica en la infección por el VIH

En comparación con la población general, la ateroesclerosis que afecta a los pacientes con infección por el VIH parece representar una entidad anatomopatológica diferenciada, si bien los resultados de la autopsia

TABLA 48-3 Características clínicas de la cardiopatía isquémica en pacientes con infección por el VIH

ESTUDIO	PACIENTES (N)	EDAD (AÑOS)	HÁBITO TABÁQUICO ACTUAL	RECUENTO DE CÉLULAS CD4+ (CÉLULAS/μl)	USO DE IP	IM	ENFERMEDAD DE UN VASO
David et al.[72]	16	43*	81%	234 (74 a 731)*	69%	8/16 (50%)	ND
Matetzky et al.[73]	24	47 ± 9	58%	318 ± 210	71%	Todos IM	5/21 (24%)
Escaut et al.[74]	17	46 ± 6	71%	272 ± 185	65%	11/17 (65%)	9/17 (53%)
Mehta et al.[75]	129[†]	42 ± 10	ND	313 ± 209	ND	109/129 (77%)	26/76 (34%)
Ambrose et al.[76]	51	48 ± 9	55%	426 ± 290	59%	34/51 (67%)	21/45 (47%)
Varriale et al.[77]	29	46 ± 10	55%	> 500 en 18/29	66%	Todos IM	ND
Hsue et al.[78]	68	50 ± 8	68%	341 (3 a 4.360)*	49%	37/68 (54%)	20/56 (36%)

*Mediana; todos los demás valores son medias.
[†]Los pacientes procedían de 25 publicaciones previas.
IM, infarto de miocardio; *IP,* inhibidor de la proteasa; *ND,* no descrito; *VIH,* virus de la inmunodeficiencia humana.

son contradictorios. Mientras que en uno se demostró ateroesclerosis acelerada en pacientes jóvenes infectados por el VIH-1 con lesiones que indicaban tanto una CI aterosclerótica «típica» como una vasculopatía parecida a la observada en pacientes después de trasplante cardíaco,[84] en otro estudio de autopsias se demostró que la ateroesclerosis asociada al VIH se caracterizaba por la proliferación inusual de células musculares lisas y fibras elásticas que formaban protrusiones endoluminales en un patrón circunferencial difuso,[75] lo que puede contribuir a las tasas más altas de reestenosis que se ven en los pacientes positivos al VIH.

El mecanismo que explica la ateroesclerosis temprana en la enfermedad por el VIH parece ser multifactorial y es probable que sean importantes los efectos directos del virus, la supresión de las células CD4 + ,[14,86] la utilización del TARGA y las modificaciones metabólicas asociadas[59-62,65-67] y la respuesta inmunitaria del huésped.[87-89]

Tratamiento de los factores de riesgo coronarios en pacientes con infección por el VIH

Actualmente, no se ha demostrado directamente que el tratamiento de los factores de riesgo de CI en pacientes positivos al VIH mejore los resultados, si bien parece razonable extrapolar las conclusiones a partir de las observaciones sobre el tratamiento de los factores de riesgo tradicionales en pacientes sin VIH.

El consumo de cigarrillos es uno de los factores de riesgo más frecuente y modificable en pacientes con infección por el VIH. Se ha descrito que la prevalencia del consumo de cigarrillos en pacientes positivos al VIH es de hasta el 70 al 80% en algunas zonas[90] y, en comparación con otros fumadores, tienen menos probabilidades de haber pensado en dejarlo.[90] En estudios piloto de fumadores infectados por el VIH se han estudiado diversos tratamientos, como son las intervenciones dirigidas por personal de enfermería[91] y el empleo de los teléfonos móviles para pacientes fumadores de nivel socioeconómico bajo infectados por el VIH, para facilitar el acceso a la asesoría.[92] El consumo de cigarrillos está implicado en muchas complicaciones del VIH,[90] incluida la ateroesclerosis y la enfermedad pulmonar, y debe ser un objetivo principal de la atención de los médicos que tratan a los pacientes con infección por este virus.

Con respecto a la evaluación y el tratamiento de la hiperlipemia relacionada con el TARGA, la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y el Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG) han desarrollado directrices específicas[93] basadas principalmente en las directrices del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III DEL NCEP). Estas directrices proponen individualizar los objetivos de colesterol en función de la evaluación del riesgo a 10 años de Framingham del paciente.[94] En la figura 48-2 se muestra un algoritmo general de tratamiento de la hiperlipemia en pacientes con infección por el VIH.

Cuando se inicie el tratamiento hipolipemiante en pacientes positivos al VIH es importante tener en cuenta las interacciones farmacológicas específicas de cada fármaco, en especial en pacientes que reciben IP e ITINN porque ambos tipos de fármacos pueden interaccionar con la vía CYP450. En general, todos los IP inhiben la enzima CYP3A4, al igual que el ITINN delavirdina, pero otros ITINN, como la nevirapina y el efavirenz, inducen la enzima CYP3A4. La pravastatina se convierte en el fármaco de primera línea para reducir las LDL en pacientes con infección por el VIH, incluidos los que reciben un TARGA, ya que no se metaboliza por esta enzima. Por el contrario, tanto la simvastatina como la lovastatina están contraindicadas cuando se usa un IP, ya que sus concentraciones séricas aumentan muchísimo y se han descrito casos de rabdomiólisis y muerte.[95] Las alternativas de primera línea aceptables a la pravastatina son atorvastatina y rosuvastatina, que se pueden usar en dosis menores en pacientes con infección por el VIH dado que sus concentraciones séricas parecen aumentar en menor grado que las de simvastatina o lovastatina.[96,97] La enzima CYP2C9 metaboliza la fluvastatina, y este fármaco puede usarse como segunda línea.[93]

Los fibratos, como el gemfibrocilo o el fenofibrato micronizado, son el tratamiento de elección para la hipertrigliceridemia en pacientes positivos al VIH. La dosis de gemfibrocilo es normalmente de 600 mg dos veces al día y el fenofibrato micronizado se administra en dosis de 54 a 160 mg al día. Se recomienda el tratamiento cuando los triglicéridos son mayores de 500 mg/dl.[93] No se recomienda usar niacina en pacientes que reciben IP simultáneamente o en presencia de lipodistrofia, ya que puede causar o empeorar la resistencia a la insulina.[93] Tampoco se recomienda emplear resinas secuestradoras de ácidos biliares en pacientes positivos al VIH.[93] La ecetimiba es eficaz como tratamiento de segunda línea cuando se añade a las dosis máximas toleradas del tratamiento hipolipemiante.[98] Cuando se usa como monoterapia, la ecetimiba posee una actividad hipolipemiante poco importante.[99] El suplemento de ácidos grasos ω-3 es seguro y eficaz reduciendo los triglicéridos en pacientes positivos al VIH que reciben TARGA,[100,101] si bien en algunos estudios se ha demostrado el incremento del colesterol en las LDL.[100] Por otro lado, se desconoce si el aumento del LDL atenúa cualquier beneficio cardiovascular que pudiera obtenerse con esos suplementos.[100] En la figura 48-2 se muestra el algoritmo de tratamiento de los triglicéridos elevados.

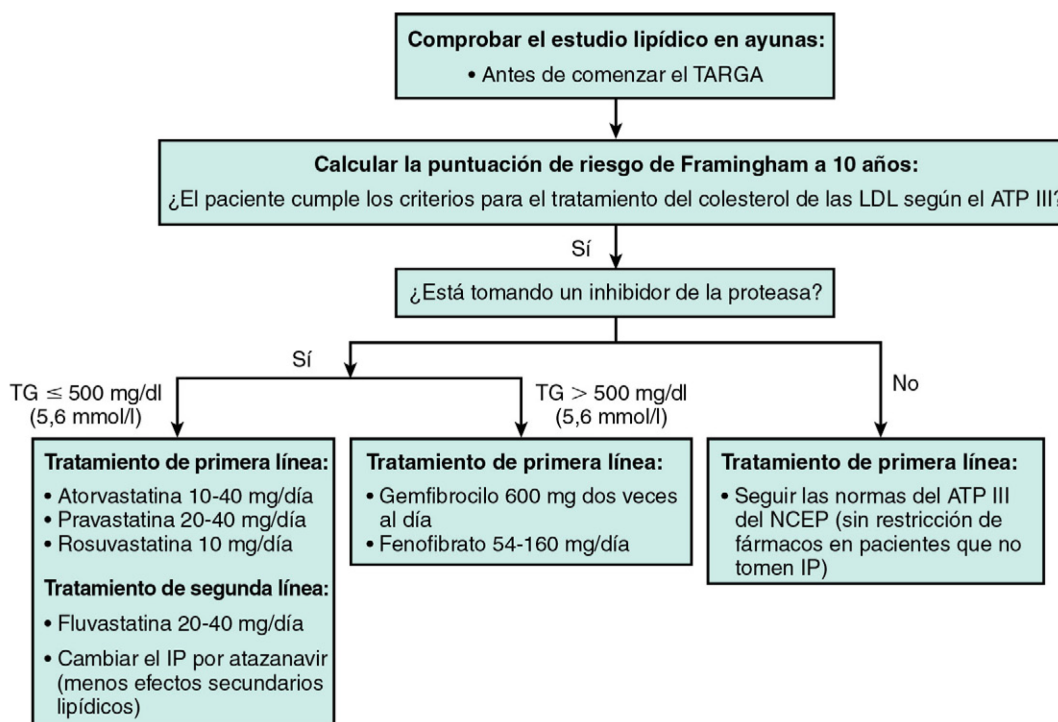


FIGURA 48-2 Algoritmo para el tratamiento de la dislipemia en pacientes infectados por el VIH. *ATP III,* Adult Treatment Panel III; *IP,* inhibidor de la proteasa; *LDL,* lipoproteínas de baja densidad; *NCEP,* National Cholesterol Education Program; *TARGA,* tratamiento antirretroviral de gran actividad; *TG,* triglicéridos.

La hipertrigliceridemia se acompaña a menudo por los demás componentes del síndrome metabólico: colesterol en las HDL bajo, aumento de las lipoproteínas remanentes, pequeño tamaño de las partículas de LDL, obesidad abdominal, hipertensión arterial, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa (un estado proinflamatorio y un estado protrombótico).[102] El objetivo principal del tratamiento del síndrome metabólico es la obesidad y las medidas recomendadas son dieta y ejercicio.[103] Incluso una reducción poco importante del peso mejorará la dislipemia, la hipertensión arterial, la intolerancia a la glucosa y los niveles de marcadores inflamatorios y trombóticos,[103] por lo tanto, la pérdida de peso puede ser beneficiosa reduciendo el riesgo cardiovascular en los pacientes infectados por el VIH que son obesos.

Como ya hemos comentado, la hipertensión es frecuente en los pacientes que reciben TARGA. Los fármacos antihipertensivos de uso habitual (inhibidores de la enzima conversora de angiotensina [ECA], antagonistas de la aldosterona [ARA], β-bloqueantes y diuréticos tiacidas) pueden usarse de forma segura con la mayoría de los regímenes de TARGA, si bien muchos de los antagonistas del calcio (AC) dihidropiridinas y no dihidropiridinas se metabolizan por el sistema CYP450, por tanto, esos medicamentos deben usarse con cautela en los pacientes que reciben IP.[1] Por último, igual que en los pacientes VIH negativos, se puede considerar la prevención primaria de la CI con ácido acetilsalicílico en los pacientes que se consideren idóneos según las directrices de la American Heart Association (AHA).

Afectación del miocardio en el VIH

El VIH es una causa conocida importante de miocardiopatía dilatada (MCD). El diagnóstico de la MCD relacionada con el VIH comporta un pronóstico muy malo, con una razón de riesgo instantáneo de mortalidad de 4 en comparación con los controles no infectados que presentan MCD idiopática.[104] La miocarditis y la infección por el VIH-1 son las causas mejor estudiadas de MCD en la enfermedad por el VIH,[105] pero las carencias nutricionales, los factores autoinmunes, la activación inmunitaria, los efectos secundarios del TARGA y la infección simultánea por otros virus, incluidos los coxsackievirus B3 y los citomegalovirus (CMV), también parecen ser importantes.[106]

Antes de la llegada del tratamiento antirretroviral se detectaba en la ecocardiografía una disfunción global ventricular izquierda (VI) en el 15% de los pacientes con infección por el VIH seleccionados aleatoriamente en un estudio.[107] En casi todos los casos, la biopsia del miocardio demostró miocarditis con infección por virus cardiótropos.[108] En estudios de autopsias de pacientes con infección por el VIH se identificó una miocarditis en más del 50% de los 71 pacientes evaluados, y había dilatación biventricular en el 10% de los casos.[109]

La zidovudina (o la acidotimidina, conocida como AZT) puede causar miopatía mitocondrial en el músculo esquelético, proporcionando un posible nexo con la afectación del músculo del miocardio.[110] En estudios realizados en ratones transgénicos se propone que la AZT se asocia a destrucción difusa de las ultraestructuras mitocondriales cardíacas, y también con la inhibición de la replicación del ADN mitocondrial en ese órgano.[111] Los estudios clínicos con AZT obtienen resultados contradictorios, demostrando tanto la asociación[112] como la no asociación con la disfunción del VI.[113,114]

Muchos microorganismos, como los virus herpes simple[115] y CMV, *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium-intracellulare,*[116] *Criptococcus neoformans,*[117] *Toxoplasma gondii*[118] e *Histoplasma capsulatum,* pueden causar pericarditis y miocarditis en personas infectadas por el VIH. En una serie de autopsias se diagnosticó toxoplasmosis cardíaca en 21 (12%) de 182 pacientes infectados por el VIH.[119] En otra serie de autopsias recopilada antes de la introducción del TARGA se demostró una miocarditis en el 40 al 52% de los pacientes que fallecieron de SIDA.[120] En más del 80% de esos casos no se encontró un factor etiológico específico, mientras que el resto de los casos se atribuyó a los microorganismos infecciosos mencionados anteriormente.[120]

La introducción del TARGA parece influir en la evolución de la MCD asociada al VIH, disminuyendo la tasa de mortalidad por insuficiencia cardíaca. En un estudio realizado en 1999 en el que participaron 105 pacientes ambulatorios con infección por el VIH se encontró una prevalencia de disfunción miocárdica sistólica baja (3%) y ninguno de los pacientes desarrolló MCD terminal.[119] En un estudio retrospectivo en el que se compararon pacientes positivos al VIH tratados con TARGA con los tratados con ITIN se demostró el descenso de la prevalencia de la afectación cardíaca global.[121] En un estudio ecocardiográfico de personas asintomáticas infectadas por el VIH en ese momento se demostró que la disfunción diastólica y el índice de masa del VI se asociaron de forma independiente a la infección por el VIH.[122] En otro estudio ecocardiográfico de personas infectadas por el VIH se observó una prevalencia elevada de disfunción sistólica y diastólica y de hipertensión pulmonar.[123]

El tratamiento de la MCD en pacientes con infección por el VIH no se ha estudiado con detalle, aunque es un área de investigación activa en el estudio HIV-HEART en curso.[124] Si extrapolamos los estudios de pacientes VIH negativos, parece que la diuresis, la reducción de la poscarga con inhibidores de la ECA o ARA en pacientes que no toleran los inhibidores de la ECA, los β-bloqueantes, los antagonistas de la aldosterona, la hidralacina y los nitratos en casos seleccionados, así como la implantación de un desfibrilador automático implantable o el tratamiento con resincronización cardíaca serían beneficiosos, si bien esas intervenciones no se han estudiado en concreto en la población de pacientes infectada por el VIH. Se debe plantear la retirada de las posibles sustancias contribuyentes, como el alcohol, la cocaína, las metanfetaminas y los ITIN, como ya hemos comentado. En las publicaciones solo se han encontrado algunos casos de MCD descritos en relación con la utilización de dispositivos de asistencia del VI[125] o del trasplante cardíaco en pacientes infectados por el VIH.[126]

Enfermedad pericárdica en pacientes con infección por el VIH

La pericarditis puede presentarse en pacientes infectados por el VIH con derrames de gran tamaño, y no es poco frecuente encontrar un taponamiento cardíaco.[127-129] La incidencia de derrame pericárdico en pacientes con SIDA asintomático (definido como pacientes con CD4+ < 200 células/μl) era del 11% por año antes de la introducción del TARGA.[129] La supervivencia de los pacientes con SIDA con derrame fue significativamente menor que la de pacientes sin derrame. Por el contrario, en estudios de pacientes con infección por el VIH en ese momento se demostró que la prevalencia del derrame pericárdico es mucho menor.[130] Se desconoce la patogenia del derrame pericárdico en pacientes positivos al VIH. En informes de casos se han descrito varias enfermedades neoplásicas e infecciosas asociadas, como son el sarcoma de Kaposi,[127] la pericarditis bacteriana,[128] linfomas,[131] micobacterias[132-134] y CMV.[135] No obstante, los pacientes estudiados en esos informes de casos eran pacientes ingresados por una enfermedad aguda y es posible que no representen a la mayoría de los pacientes positivos al VIH con derrames pericárdicos, muchos de los cuales están asintomáticos.

El cultivo de líquido pericárdico en pacientes infectados por el VIH a menudo es anodino. Los informes de casos de patógenos como *Mycobacterium tuberculosis,*[132-134] *Staphylococcus,*[136,137] *Criptococcus neoformans*[138] y herpes simple[139] como causa son esporádicos. El tratamiento y la evaluación del derrame en pacientes VIH positivos son parecidos a los empleados en los pacientes no infectados, y consisten en ecocardiografía y pericardiocentesis, si está indicada.

Hipertensión pulmonar relacionada con el VIH

La incidencia de hipertensión pulmonar sintomática asociada al VIH antes de la llegada del TARGA era del 1 al 2%,[140] aunque la prevalencia de la elevación asintomática de la presión sistólica pulmonar (PSP), evaluada mediante ecocardiografía, puede ser en realidad mucho mayor. En un estudio reciente se encontró una PSP mayor de 30 mmHg en aproximadamente el 35% de los pacientes positivos al VIH, en comparación con el 7,7% en los controles no infectados.[141] El VIH fue el único factor de riesgo de hipertensión arterial pulmonar (HAP) en el 82% de pacientes infectados por ese virus, lo que indica que esta asociación puede depender en gran medida de otras causas secundarias de HAP.[142] Además, la HAP asociada al VIH comporta unas tasas de mortalidad mayores y sigue una evolución más rápidamente progresiva (con una mediana de supervivencia aproximada de 6 meses) cuando se compara con la HAP de pacientes sin VIH.[143]

La patogenia de la hipertensión pulmonar asociada al VIH sigue siendo desconocida y probablemente es multifactorial. Los factores contribuyentes parecen consistir en elevación de la endotelina 1, un vasoconstrictor potente, que puede estar mediada por las proteínas del

VIH como la glucoproteína 120,[144] aumento de marcadores inflamatorios circulantes[145] y autoinmunidad.[146]

Asimismo, tampoco se conoce el tratamiento de la HAP asociada al VIH, incluida la función del TARGA. La función de los vasodilatadores pulmonares no se ha estudiado con detalle, si bien en un estudio no controlado se comprobó la mejoría de las mediciones clínicas de la insuficiencia cardíaca y la hemodinámica en pacientes positivos al VIH tratados con bosentán.[147] La dosis recomendada de este fármaco, cuando se utiliza en pacientes que reciben IP, es de 62,5 mg al día o en días alternos en lugar de la dosis habitual de 125 mg dos veces al día. Hasta la fecha, no hay estudios en los que se describa la utilización de antagonistas selectivos de los receptores de la endotelina (ambrisentán o sitaxsentán) en la indicación del VIH y no hay estudios controlados de sildenafilo en la HAP asociada al VIH, pero en esta indicación hay estudios prospectivos de pequeño tamaño en los que se ha demostrado la mejora hemodinámica con análogos de la prostaciclina.[148] Por último, el tratamiento de la HAP asociada al VIH con TARGA no mejoró los parámetros hemodinámicos en un análisis retrospectivo de 77 pacientes consecutivos.[149]

Enfermedad cerebrovascular

La prevalencia del accidente cerebrovascular isquémico y la hemorragia intracraneal es relativamente baja en pacientes positivos al VIH, a pesar de que hasta el 40% de los pacientes con SIDA parecen tener algunas complicaciones neurológicas.[150] En un estudio de cohortes se calculó que la prevalencia de la enfermedad cerebrovascular era del 1,9%, con una incidencia anual de 216 por 100.000 personas año. La enfermedad cerebrovascular parece ser más frecuente en los estadios avanzados de la infección y en los estados inmunitarios peores.[151] Los resultados del estudio DAD demostraron una tasa de incidencia de 5,7 por 1.000 personas año para el criterio de valoración combinado de episodios de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, con un riesgo mayor cuanto más prolongada fue la exposición al TARGA, si bien la presencia de este tratamiento no modificó el riesgo de enfermedad cerebrovascular en otro estudio.[152,153]

Endocarditis y otras enfermedades cardíacas

El VIH no parece modificar el riesgo de endocarditis bacteriana y las tasas en pacientes infectados por el VIH son parecidas a las observadas en cohortes con perfiles de riesgo parecidos. El diagnóstico y el tratamiento de la endocarditis bacteriana en pacientes con infección por el VIH no difiere de los observados en pacientes no infectados.[154] Las neoplasias malignas cardíacas, incluido el sarcoma de Kaposi y el linfoma maligno, son muy poco frecuentes en pacientes con infección por el VIH.[106] Por último, se ha descrito que muchos pacientes positivos al VIH tienen intervalos QTc prolongados, un resultado que se puede asociar a miocarditis, miocardiopatía, neuropatía autónoma y utilización de IP.[106]

Resumen

El número de adultos infectados por el VIH va en aumento, al igual que su esperanza de vida. Por tanto, las complicaciones cardiovasculares específicas de las personas infectadas representarán un problema de salud cada vez más importante. Aunque hay en marcha varios estudios sobre estos aspectos, los médicos deben mantenerse atentos ante la posibilidad de complicaciones cardiovasculares asociadas al VIH en sus pacientes infectados, en especial ante las derivadas de la ateroesclerosis, y deben tratar todos los factores de riesgo de una manera intensiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. UNAids Global Facts and Figures. Available at www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/dataimport/pub/factsheet/2009/20091124_fs_global_en.pdf. Accessed June 3, 2012.
2. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-860.
3. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* 1998;352:1725-1730.
4. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003;362:22-29.
5. Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:27-34.
6. Aldaz P, Castilla J, Moreno-Iribas C, et al. Trends in mortality and causes of death among persons with HIV infection 1985-2004 [in Spanish]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:5-10.
7. Jensen-Fangel S, Pedersen L, Pedersen C, et al. Low mortality in HIV-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a comparison with the general population. *AIDS* 2004;18:89-97.
8. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, Mortality of HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy:: comparison with the general population in nine industrialized countries. *Int J Epidemiol* 2009;38:1624-1633.
9. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration: Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008;372:293-299.
10. Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, CASCADE Collaboration: et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA* 2008;300:51-59.
11. Lau B, Gange SJ, Moore RD. Risk of non–AIDS-related mortality may exceed risk of AIDS-related mortality among individuals enrolling into care with CD4+ counts greater than 200 cells/mm3. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:179-187.
12. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002;360:1747-1748.
13. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:1993-2003.
14. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004;109:1603-1608.
15. Baker JV, Peng G, Rapkin J, et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS* 2008;22:841-848.
16. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count–guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-2296.
17. Hammer SM, Eron JJ, Reiss P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society–USA panel. *JAMA* 2008;300:555-570.
18. Stein JH, Hadigan CM, Brown TT, et al. Prevention strategies for cardiovascular disease in HIV-infected patients. *Circulation* 2008;118:e54-e60.
19. Hsue PY, Walters DD. What a cardiologist needs to know about patients with HIV infection. *Circulation* 2005;112:3947-3957.
20. Wynn GH, Zapor MJ, Smith BH, et al. Med-psych drug-drug interactions update: antiretrovirals. Part 1: overview, history, and focus on protease inhibitors. *Psychosomatics* 2004;45:262-270.
21. d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral-naïve patients. I. CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients. *AIDS* 2000;14:499-507.
22. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002;16:569-577.
23. Hare CB, Vu MP, Grunfeld C. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. *Clin Infect Dis* 2002;35:E111-E112.
24. Zapor MJ, Cozza KL, Wynn GH, et al. Med-psych drug-drug interactions update: antiretrovirals, part 2: focus on non-protease inhibitor antiretrovirals (NRTIs, NNRTIs and fusion inhibitors). *Psychosomatics* 2004;45:524-535.
25. Balzarini J. Current status of the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors of human immunodeficiency virus type 1. *Curr Top Med Chem* 2004;4:921-944.
26. Hardy H, Skolnick PR. Enfuvirtide, a new fusion inhibitor for therapy of human immunodeficiency virus type 1. *Pharmacotherapy* 2004;24:198-211.
27. Stephenson J. Researchers buoyed by novel HIV drugs: will expand drug arsenal against resistant virus. *JAMA* 2007;297(4):1535-1536.
28. Hicks C, Gulick R. Raltegravir: the first HIV type 1 integrase inhibitor. *Clin Infect Dis* 2009;48(7):931-939.
29. Willig J, Abroms S, Westfall AO, et al. Increased durability in the era of once-daily fixed-dose combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2008;22(15):1951-1960.
30. Grunfeld C, Pang M, Coerrier W, et al. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in HIV infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1045-1052.
31. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquired Immune Defic Syndr* 2000;23:35-43.
32. Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH, et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS* 2000;14:51-57.
33. Sadler BM, Piliero PJ, Preston SL, et al. Pharmacokinetics and safety of amprenavir and ritonavir following multiple-dose, co-administration to healthy volunteers. *AIDS* 2001;15:1009-1018.
34. Noor MA, Lo JC, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001;15:F11-F18.
35. Lee GA, Seneviratne T, Noor MA, et al. The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. *AIDS* 2004;18:641-649.
36. Sanne I, Piliero P, Squires K, et al. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:18-29.
37. Riddler SA, Smit E, Cole SR, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003;289:2978-2982.
38. Kannel WB, Giordano M. Long-term cardiovascular risk with protease inhibitors and management of the dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2004;94:901-906.
39. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005;352:48-62.
40. Jung O, Bickel M, Ditting T, et al. Hypertension in HIV-1 infected patients and its impact on renal and cardiovascular integrity. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2250-2258.
41. Gazzaruso C, Bruno R, Garzaniti A, et al. Hypertension among HIV patients: prevalence and relationships to insulin resistance and metabolic syndrome. *J Hypertens* 2003;21:1377-1382.
42. Chow DC, Souza SA, Chen R, et al. Elevated blood pressure in HIV-infected individuals receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials* 2003;4:411-416.
43. Cattelan AM, Trevenzoli M, Sasset L, et al. Indinavir and systemic hypertension. *AIDS* 2001;15:805-807.
44. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998;351:871-875.
45. Sattler F, Qian D, Louie S, et al. Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. *AIDS* 2001;15:2001-2010.
46. Walli R, Herfort O, Michl GM, et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1 infected patients. *AIDS* 1998;12:F167-F173.

47. Martinez E, Mocroft A, Carcia-Viejo MA, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1–infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001;357:592-598.
48. Jones SP, Doran DA, Leatt PB, Maher B, Primohamed M. Short-term exercise training improves body composition and hyperlipidaemia in HIV-positive individuals with lipodystrophy. *AIDS* 2001;15:2049-2051.
49. Driscoll SD, Meininger GE, Lareau MT, et al. Effects of exercise training and metformin on body composition and cardiovascular indices in HIV-infected patients. *AIDS* 2004;18:465-473.
50. Moyle GJ. Plastic surgical approaches for HIV-associated lipodystrophy. *Curr HIV/AIDS Rep* 2005;3:127-131.
51. Jerico C, Knobel H, Montero M, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics and related factors. *Diabetes Care* 2005;28:132-137.
52. Wand H, Calmy A, Carey DL, et al. Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV infection. *AIDS* 2007;21(18):2445-2453.
53. Schambelan M, Wilson PW, Yarasheski KE, et al. Development of appropriate coronary heart disease risk prediction models in HIV-infected patients. *Circulation* 2008;118:e48-e53.
54. Aberg JA, Gallant JE, Anderson J, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2004;39:609-629.
55. Hsue PY, Squires K, Bolger AF, et al. Screening and assessment of coronary heart disease in HIV-infected patients. *Circulation* 2008;118:e41-e47.
56. Triant VA, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:268-273.
57. Henry K, Melroe H, Heubsch J, et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1328.
58. Vittecoq D, Escaut L, Monsuez JJ. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1959.
59. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;348:702-710.
60. Coplan PM, Nikas A, Japour A, et al. Incidence of myocardial infarction in randomized clinical trials of protease inhibitor–based antiretroviral therapy: an analysis of four different protease inhibitors. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003;19:449-455.
61. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002;360:1747-1748.
62. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, et al. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:1993-2003.
63. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, DAD Study Group: et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723-1735.
64. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010;201:318-330.
65. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, et al. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003;17:2479-2486.
66. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, et al. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:471-477.
67. Sabin CA, Worm SW, Weber R, D:A:D Study Group: et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008;371:1417-1426.
68. Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:20-28.
69. Murphy R, Costagliola D. Increased cardiovascular risk in HIV infection: drug, virus and immunity. *AIDS* 2008;22:1625-1627.
70. Reference deleted in proofs.
71. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naïve subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: the ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:569-576.
72. David MH, Hornung R, Fichtenbaum CJ. Ischemic cardiovascular disease in persons with human immunodeficiency virus infection. *HIV/AIDS* 2002;34:98-102.
73. Matetzky S, Domingo M, Kar S, et al. Acute myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Int Med* 2003;163:457-460.
74. Escaut L, Monsuez JJ, Chioni G, et al. Coronary artery disease in HIV infected patients. *Intensive Care Med* 2003;29:969-973.
75. Mehta NJ, Khan IA. HIV-associated coronary artery disease. *Angiology* 2003;54:269-275.
76. Ambrose JA, Gould RB, Kurian DC, et al. Frequency of and outcome of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol* 2003;92:301-303.
77. Varriale P, Saravi G, Hernandez E, Carbon F. Acute myocardial infarction in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am Heart J* 2004;147:55-59.
78. Hsue PY, Giri K, Erickson S, et al. Clinical features of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation* 2004;109:316-319.
79. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non–ST-elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-842.
80. Ren X, Trilesskaya M, Kwan DM, et al. Comparison of outcomes using bare metal versus drug-eluting stents in coronary artery disease patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol* 2009;104:216-222.
81. Boccara F, Mary-Krause M, Teiger E, et al. Acute coronary syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients: characteristics and 1 year prognosis. *Eur Heart J* 2011;32(1):41-50.
82. Trachiotis GD, Alexander EP, Benator D, Gharagozloo F. Cardiac surgery in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1114-1118.
83. Horberg MA, Hurley LB, Klein DB, et al. Surgical outcomes in human immunodeficiency virus–infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Surg* 2006;141:1238-1245.
84. Tabib A, Leroux C, Mornex JF, et al. Accelerated coronary atherosclerosis and arteriosclerosis in young human-immunodeficiency-virus–positive patients. *Coron Artery Dis* 2000;11:41-46.
85. Reference deleted in proofs.
86. Kaplan RC, Kingsley LA, Grange SJ, et al. Low CD4+ count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men. *AIDS* 2008;22:1615-1624.
87. Hsue PY, Hunt PW, Sinclair E, et al. Increased carotid intima-media thickness in HIV patients is associated with increased cytomegalovirus-specific T-cell responses. *AIDS* 2006;20:2275-2283.
88. Melendez MM, McNurlan MA, Mynarcik DC, et al. Endothelial adhesion molecules are associated with inflammation in subjects with HIV disease. *Clin Infect Dis* 2008;46:775-780.
89. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PloS Med* 2008;5:e203.
90. Niaura R, Shadel WG, Morrow K, et al. Human immunodeficiency virus infection, AIDS, and smoking cessation: the time is now. *Clin Infect Dis* 2000;31:808-812.
91. Wewers ME, Neidig JL, Kihm KE. The feasibility of a nurse-managed, peer-led tobacco cessation intervention among HIV-positive smokers. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2000;11:37-44.
92. Lazev A, Vidrine D, Arduino R, et al. Increasing access to smoking cessation treatment in low-income, HIV-positive population: the feasibility of using cellular telephones. *Nicotine Tob Res* 2004;6:281-286.
93. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Diseases Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003;37:613-627.
94. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation,and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).. *JAMA* 2001;285:2486-2497.
95. Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, et al. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. *Clin Infect Dis* 2002;35:e111-e112.
96. van der Lee M, Sankatsing R, Schippers E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of combined use of lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in HIV-infected patients. *Antivir Ther (Lond)* 2007;12:1127-1132.
97. Busti AJ, Bain AM, Hall RG, et al. Effects of atazanavir/ritonavir or fosamprenavir/ritonavir on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;51:605-610.
98. Bennett MT, Johns KW, Bondy GP. Ezetimibe is effective when added to maximally tolerated lipid lowering therapy in patients with HIV. *Lipids Health Dis* 2007;6:15.
99. Wohl DA, Waters D, Simpson RJ Jr, et al. Ezetimibe alone reduces low-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008;47:1105-1108.
100. Wohl DA, Tien HC, Busby M, et al. Randomized study of the safety and efficacy of fish oil (omega-3 fatty acid) supplementation with dietary and exercise counseling for the treatment of antiretroviral therapy-associated hypertriglyceridemia. *Clin Infect Dis* 2005;41:1498-1504.
101. DeTruchis P, Kirstetter M, Perier A, et al. Reduction in triglyceride level with N-3 polyunsaturated fatty acids in HIV-infected patients taking potent antiretroviral therapy: a randomized prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:278-285.
102. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Definition of metabolic syndrome: et al. Report of the National Heart, Lung and Blood Institue/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-438.
103. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Clinical management of metabolic syndrome: et al. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004;109:551-556.
104. Pendergast BD. HIV and cardiovascular medicine. *Heart* 2003;89:793-800.
105. Rerkpattanapipat P, Wongpraparut N, Jacobs LE, et al. Cardiac manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2000;160:602-608.
106. Khunnawat C, Mukerji S, Havlichek D, et al. Cardiovascular manifestations in human immunodeficiency virus–infected patients. *Am J Cardiol* 2008;102:635-642.
107. Herskowitz A, Vlahov D, Willoughby S, et al. Prevalence and incidence of left ventricular dysfunction in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol* 1993;71:955-958.
108. Herskowitz A, Wu TC, Willoughby SB, et al. Myocarditis and cardiotropic viral infection associated with severe left ventricular dysfunction in late-stage infection with human immunodeficiency virus. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1025-1032.
109. Anderson DW, Virmani R, Reilly JM, et al. Prevalent myocarditis at necropsy in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:792-799.
110. Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, et al. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 1990;332:1098-1105.
111. Lewis W, Grupp IL, Grupp G, et al. Cardiac dysfunction in the HIV-1 transgenic mouse treated with zidovudine. *Lab Invest* 2000;80:187-197.
112. Herskowitz A, Willoughby SB, Baughman KL, et al. Cardiomyopathy associated with antiretroviral therapy in patients with HIV infection: a report of six cases. *Ann Intern Med* 1992;116:311-313.
113. Cardoso JS, Moura B, Martins L, et al. Left ventricular dysfunction in HIV-infected patients. *Int J Cardiol* 1998;63:37-45.
114. Cardoso JS, Moura B, Mota-Miranda A, Rocha-Concalves F, Lecour H. Zidovudine therapy and left ventricular function and mass in HIV-infected patients. *Cardiology* 1997;88:26-28.
115. Freedberg RS, Gindea AJ, Dieterich DT, et al. Herpes simplex pericarditis in AIDS. *NY State J Med* 1987;87:304-306.
116. Barbaro G. Cardiovascular manifestation of HIV infection. *J R Soc Med* 2001;94:384-390.
117. Schuster M, Valentine F, Holzman R. Cryptococcal pericarditis in an intravenous drug abuser. *J Infect Dis* 1985;152:842.
118. Hofman P, Drici MD, Gibelin P, et al. Prevalence of Toxoplasma myocarditis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Br Heart J* 1993;70:376-381.
119. Bijl M, Dieleman JP, Simoons M, van der Ende M. Low prevalence of cardiac abnormalities in an HIV-seropositive population on antiretroviral combination therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:318-320.
120. Barbaro G, DiLorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter clinical-pathological study: Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei pazienti affetti da AIDS investigators. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998;14:1071-1077.
121. Pugliese A, Isnardi D, Saini A, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy in HIV positive patients with cardiac involvement. *J Infect* 2000;40:282-284.
122. Hsue PY, Hunt PW, Ho JE, et al. Impact of HIV infection on diastolic function and left ventricular mass. *Circ Heart Failure* 2010;3:132-139.
123. Mondy KE, Gottdiener J, Overton ET, et al. High prevalence of echocardiographic abnormalities among HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2011;52(3):378-386.
124. Neumann T, Esser S, Potthoff A, et al. Prevalence and natural history of heart failure in outpatient HIV-infected subjects: rationale and design of the HIV-HEART study. *Eur J Med Res* 2007;12:243-248.
125. Brucato A, Colombo T, Concacina E, et al. Fulminant myocarditis during HIV seroconversion: recovery with temporary left ventricular mechanical assistance. *Ital Heart J* 2004;5:228-231.
126. Calabrese LH, Albricht M, Young J, et al. Successful cardiac transplantation in an HIV-1 infected patient with advanced disease. *N Engl J Med* 2003;348:2323-2328.

127. Stotka JC, Good CB, Downer WR, et al. Pericardial effusion and tamponade due to Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1989;95:1359-1361.
128. Karve MM, Murali MR, Shah HM, et al. Rapid evolution of cardiac tamponade due to bacterial pericarditis in two patients with HIV-1 infection. *Chest* 1992;101:1461-1463.
129. Heidenreich PA, Eisenberg MJ, Kee LL, et al. Pericardial effusion in AIDS: incidence and survival. *Circulation* 1995;92:3229-3234.
130. Hsue PY, Hunt PW, Ho JE, et al. Impact of HIV infection on diastolic function and left ventricular mass. *Circ Heart Fail* 2010;3:132-139.
131. Kelsey RC, Saker A, Morgan M. Cardiac lymphoma in a patient with AIDS. *Ann Intern Med* 1991;115:370-371.
132. D'Cruz IA, Sengupta EE, Abrahams C, et al. Cardiac involvement, including tuberculous pericardial effusion, complicating acquired immune deficiency syndrome. *Am Heart J* 1986;112:1100-1102.
133. Dalli E, Quesada A, Juan G, et al. Tuberculous pericarditis as the first manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *Am Heart J* 1987;114:905-906.
134. de Miguel J, Pedreira JD, Campos V, et al. Tuberculous pericarditis and AIDS. *Chest* 1990;97:1273.
135. Nathan PE, Arsura EL, Zappi M. Pericarditis with tamponade due to cytomegalovirus in the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1991;99:765-766.
136. Stechel RO, Cooper DJ, Greenspan J, et al. Staphylococcal pericarditis in a homosexual patient with AIDS-related complex. *NY State J Med* 1986;86:592-593.
137. Decker CF, Tuazon CU. *Staphylococcus aureus* pericarditis in HIV-infected patients. *Chest* 1994;105:615-616.
138. Schuster M, Valentine F, Holzman R. Cryptococcal pericarditis in an intravenous drug abuser. *J Infect Dis* 1985;152:842.
139. Freedberg RS, Gindea AJ, Dieterich DT, et al. Herpes simplex pericarditis in AIDS. *NY State J Med* 1987:304-306.
140. Speich R, Jenni R, Opravil M, et al. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1991;100:1268-1271.
141. Hsue PY, Deeks SG, Farah HH, et al. Role of HIV and human herpesvirus-8 infection in pulmonary arterial hypertension. *AIDS* 2008;22:825-833.
142. Grubb JR, Moorman AC, Baker RK, et al. The changing spectrum of pulmonary disease in patients with HIV infection on antiretroviral therapy. *AIDS* 2006;20:1095-1107.
143. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, et al. HIV-related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest* 2000;118:1133-1141.
144. Ehrenreich H, Rieckmann P, Sinowatz F, et al. Potent stimulation of monocytic endothelin-1 production by HIV-1 glycoprotein 120. *J Immunol* 1993;150:4601-4609.
145. Pellicelli AM, Palmieri F, Cicalini S, et al. Pathogenesis of HIV-related pulmonary hypertension. *Ann N Y Acad Sci* 2001;946:82-94.
146. Opravil M, Pechère M, Speich R, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension: a case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:990-995.
147. Sitbon O, Gressin V, Speich R, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2004;170:1212-1217.
148. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus–associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1433-1439.
149. Degano B, Guillaume M, Savale L, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS* 2010;24:67-75.
150. Levy RM, Bredesen DE. Central nervous system dysfunction in acquired immunodeficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988;1:41-64.
151. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;348:702-710.
152. Evers S, Nabavi D, Rahmann A, et al. Ischaemic cerebrovascular events in HIV infection: a cohort study. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:199-205.
153. d'Arminio A, Sabin CA, Philliips AN, et al. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004;18:1811-1817.
154. Dubé MP, Lipshultz SE, Fichtenbaum CJ, et al. Effects of HIV infection and antiretroviral therapy on the heart and vasculature. *Circulation* 2008;118:e36-e40.

CAPÍTULO 49 Rehabilitación del paciente con enfermedades cardiovasculares

Jonathan N. Myers y Victor F. Froelicher

Antes de los años setenta los pacientes quedaban completamente inmovilizados después de un infarto de miocardio (IM) durante 6 semanas o más. La opinión prevalente era que ese período era el necesario para lograr la cicatrización completa del miocardio. En general, no se esperaba que el paciente volviera a sus actividades ocupacionales o recreativas normales después del infarto y se diseñó el proceso conocido como *rehabilitación cardíaca* para intentar restaurar los niveles óptimos de función física, psicológica y social óptima.

A lo largo de los últimos cuatro decenios una gran cantidad de datos ha demostrado tanto los beneficios de la deambulación precoz como los muchos efectos nocivos relacionados con el mantenimiento de un reposo en cama estricto. Se ha demostrado que el mero hecho de sentarse en posición erguida reduce los efectos perjudiciales del decúbito supino.[1] En este contexto, se han ampliado las indicaciones y el ámbito de actuación de los servicios de rehabilitación cardíaca. Los últimos avances en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (CV) y los datos que confirman la importancia de la prevención secundaria han aumentado el espectro de pacientes que se pueden beneficiar de la rehabilitación cardíaca, para pasar a incluir no solo a los pacientes después del IM (con y sin elevación del segmento ST), sino también a los que se han sometido a trasplante cardíaco, a intervenciones coronarias percutáneas (ICP), incluidas la implantación de endoprótesis y la angioplastia, y a los que presentan insuficiencia cardíaca crónica (ICC), desfibriladores automáticos implantables (DAI) y marcapasos.

Además, es bien sabido que el ejercicio es solo uno de los componentes de la rehabilitación cardíaca: los objetivos para los pacientes se centran no solo en prevenir los efectos de la pérdida de la forma física, sino también en mejorar la capacidad funcional, aliviar los síntomas y proporcionar la pertinente educación sobre las pautas a seguir, reducir los factores de riesgo, ayudar a volver a las actividades normales y aportar soporte psicosocial. En el plano social, se pretende disminuir los costes de la atención sanitaria al reducir el tiempo de tratamiento, reducir la medicación y prevenir la discapacidad prematura, manteniendo así la productividad del paciente y reduciendo la necesidad del apoyo social. En este contexto, vale la pena mencionar que la combinación de estudios aleatorizados sobre el ejercicio ha demostrado que la tasa de mortalidad por causas CV, definida como reinfarto mortal o muerte súbita cardíaca, se reduce en el 20-25% en los pacientes que participan en la rehabilitación. La actualización de los metaanálisis de estudios realizados entre los años setenta y noventa ha demostrado que, incluso con los importantes avances introducidos en el tratamiento del infarto agudo de miocardio (como el tratamiento trombolítico), la rehabilitación ha reducido en un 25-30% la mortalidad.[2-4]

Efectos fisiológicos de la inmovilidad

Los datos publicados desde finales de los años sesenta sobre los efectos fisiológicos nocivos del reposo en cama han supuesto un estímulo importante para el crecimiento de la rehabilitación cardíaca y para valorar sus beneficios. En la actualidad es bien sabido que los efectos negativos del reposo en cama consisten no solo en la reducción de la capacidad funcional, sino también en la de los cambios hemodinámicos, la intolerancia ortostática, el riesgo de formación de trombos y las alteraciones del tamaño y la función del corazón. Actualmente se anima a los pacientes hospitalizados por episodios cardíacos a que comiencen sus actividades físicas en cuanto sea posible, bastando con exponerles a esfuerzo ortostático o con proceder a una deambulación temprana para contrarrestar los efectos fisiológicos negativos del reposo en cama prolongado.[1,5] Además, se proporciona a los pacientes una reafirmación tangible de su mejora y se aumenta su autoconfianza.

Entrenamiento físico

El ejercicio regular incrementa la capacidad de trabajo y en cientos de estudios se ha demostrado la mayor capacidad para hacer ejercicio de las personas activas, en comparación con las sedentarias. En general, los pacientes con enfermedad CV se benefician del entrenamiento físico en la misma medida que el resto de las personas. Aunque existen algunas diferencias notables, los mecanismos que subyacen a la respuesta al entrenamiento son parecidos en las personas afectadas por enfermedad CV y en las que no lo están. La magnitud de la mejora de la capacidad de ejercicio con el entrenamiento es muy variable aunque en general se sitúa entre un 5 y un 25%, si bien se han descrito incrementos de hasta el 50%. La mejor forma de cuantificar la respuesta al entrenamiento es la variación del volumen de oxígeno (VO_2) máximo; el grado de esa variación depende principalmente de la forma física inicial del paciente, pero también de la edad y del tipo, la frecuencia y la intensidad del entrenamiento.

Los beneficios fisiológicos del programa de entrenamiento se pueden clasificar como *morfológicos, hemodinámicos* y *metabólicos* (cuadro 49-1). Numerosos estudios en animales han demostrado variaciones morfológicas significativas asociadas al entrenamiento, incluyendo la hipertrofia miocárdica con mejora de la función miocárdica, el incremento del tamaño de las arterias coronarias y el aumento de la relación entre capilares y fibras del miocardio. No obstante, ha resultado difícil poner de manifiesto mejoras equiparables en el ser humano.[6,7] Probablemente, el resultado morfológico principal de un programa de entrenamiento debe ser el aumento del tamaño del corazón aunque, si bien muchos investigadores han demostrado esta adaptación en jóvenes sanos, es improbable que esta se produzca en personas de cierta edad (> 40 años) o en pacientes con enfermedad CV. Las variaciones hemodinámicas que se producen después del entrenamiento consisten en la reducción de la frecuencia cardíaca en reposo y de cualquier carga de trabajo submáxima equiparable. En cuanto al paciente con enfermedad arterial coronaria (EAC), el entrenamiento es beneficioso porque reduce la demanda miocárdica durante las actividades de la vida cotidiana. También se producen otras variaciones hemodinámicas después del entrenamiento, como son la reducción de la presión arterial, el aumento de la volemia y el aumento del gasto cardíaco máximo, explicando este último el aumento del VO_2 máximo que se observa.

Los efectos fisiológicos principales del entrenamiento en los pacientes con enfermedad cardíaca se producen en el músculo esquelético.

Cuadro 49-1 Adaptaciones fisiológicas durante el ejercicio físico en personas

Adaptaciones morfológicas
Hipertrofia miocárdica (en general, solo en sujetos más jóvenes y sanos)

Adaptaciones hemodinámicas
Aumento de la volemia
Aumento del volumen telediastólico
Aumento del volumen sistólico
Aumento del gasto cardíaco
Descenso de la frecuencia cardíaca con una carga de trabajo submáxima

Adaptaciones metabólicas
Aumento del volumen y número de las mitocondrias
Mayores reservas musculares de glucógeno
Aumento de la utilización de grasa
Aumento de la extracción de lactato
Aumento de las enzimas para el metabolismo aerobio
Aumento de la captación máxima de oxígeno

La capacidad metabólica del mismo se mejora cuando aumentan el volumen y el número de las mitocondrias, la densidad de los capilares y el contenido de enzimas oxidativas. Esas adaptaciones mejoran la perfusión y la eficiencia de la extracción de oxígeno.[6,7] Es importante destacar que el entrenamiento físico tiene un impacto favorable prácticamente en todos los factores de riesgo de enfermedad CV, incluidos la presión arterial, la obesidad, la resistencia a la insulina, la inflamación, una forma física inadecuada y las anomalías lipídicas. Aunque es probable que el efecto de un programa de rehabilitación como factor aislado sea poco importante, los efectos combinados del entrenamiento en el riesgo global pueden ser significativos.

Conceptos modernos sobre los beneficios fisiológicos del entrenamiento físico

Los efectos del entrenamiento físico en la vasculatura coronaria han sido objeto de interés desde hace tiempo. Aunque en general se ha abandonado la hipótesis de que el entrenamiento puede revertir los efectos de la ateroesclerosis en el hombre, los estudios realizados en los dos últimos decenios en pacientes con EAC indican que el entrenamiento físico mejora la perfusión del miocardio cuando se combina con un abordaje multidisciplinar del riesgo.[8-13] Esta conclusión se ha demostrado indirectamente empleando un estudio de imagen nuclear[8] y directamente mediante angiografía.[9-13] Como la mayoría de esos estudios incluyeron la reducción multifactorial del riesgo (mejora de la dieta, abandono del consumo de tabaco, tratamiento del esfuerzo y tratamiento farmacológico de los factores de riesgo) además del ejercicio, no es posible determinar los efectos independientes del entrenamiento físico.

Aún se debate sobre el mecanismo en virtud del cual se puede producir una mejora aparente de la perfusión del miocardio después del entrenamiento. En general, se considera improbable que las variaciones del flujo sanguíneo coronario que se observan en los animales durante el ejercicio sea extrapolables a los seres humanos. Hay tres mecanismos que pueden explicar la mejora de la perfusión después del entrenamiento: 1) la regresión directa de las lesiones ateroescleróticas; 2) la formación de vasos colaterales, o 3) la modificación de la dinámica del flujo epicárdico a través de estímulos sobre el vaso, mediados por el propio flujo o de mecanismo endógeno. Se han registrado datos indicativos de ciertas mejoras, pequeñas pero significativas, en el diámetro de la luz después de un ejercicio intenso y de programas de reducción del riesgo en pacientes con EAC, aunque no hay datos indicativos de que se formen vasos colaterales después del entrenamiento en seres humanos. Es interesante reseñar que, aunque los cambios del diámetro de la luz después de esos programas de intervención son más bien pequeños, se asocian a una considerable reducción del número de ingresos hospitalarios por causas cardíacas,[9,13] lo que apunta a que los pacientes que participen en grupos de intervención puedan alcanzar una mayor estabilidad de la placa sin grandes cambios en la luz de la arteria coronaria.

Una investigación sólida ha podido demostrar que el entrenamiento mejora la función endotelial y, a su vez, el flujo sanguíneo periférico y coronario en respuesta al ejercicio. Este resultado comporta un cambio en el paradigma de la fisiopatología de la EAC. Modernamente es bien sabido que el diámetro de la luz de los vasos epicárdicos varía con rapidez en respuesta a los estímulos mecánicos (relacionados con el flujo) y endógenos o farmacológicos. Hambrecht et al.[14] estudiaron los efectos del entrenamiento físico en pacientes con función ventricular reducida y constataron que el flujo sanguíneo de la pierna mejoraba durante la infusión de acetilcolina en comparación con los resultados registrados en controles. La mejora después del entrenamiento se atribuyó al incremento de la vasodilatación dependiente del endotelio con aumento de la formación basal de óxido nítrico. En estudios posteriores, estos investigadores han demostrado mejoras en la vasodilatación dependiente del endotelio en vasos epicárdicos y en vasos de resistencia en pacientes con EAC.[11-13] Después de 4 semanas de entrenamiento físico se determinó un aumento del 29% de la reserva de flujo de la arteria coronaria, en comparación con el grupo control sin ejercicio.[11]

Otros grupos han confirmado estos resultados,[12,15-18] que hacen pensar en que el entrenamiento físico ejerce un efecto importante en las propiedades vasodilatadoras del endotelio vascular. Un estudio más detallado de los efectos del entrenamiento físico en el comportamiento dinámico del endotelio debe plantearse como importante objetivo de la investigación futura en personas con y sin enfermedad CV.

Rehabilitación cardíaca después del infarto de miocardio

Las variaciones de los aspectos económicos de la atención sanitaria han alterado drásticamente la forma en que se aplica la rehabilitación cardíaca. Las estancias hospitalarias son más breves, la progresión a través del programa es más rápida y gran parte de la «rehabilitación cardíaca», tal como se conocía, ha cambiado. Los patrones de reembolso difieren considerablemente de un Estado a otro, y de un programa a otro. La necesidad de programas estructurados para pacientes ambulatorios en su domicilio o la comunidad ha aumentado al tener los médicos menos tiempo para interaccionar con los pacientes y para su seguimiento, y para aplicar los materiales educativos de la forma adecuada. Tradicionalmente, en la rehabilitación se han definido varias fases: la *fase I* incluye la atención en la unidad coronaria y del paciente ingresado en general durante los primeros días después del episodio; la *fase II* comprende la convalecencia, un programa para pacientes ambulatorios o un programa a domicilio, y la *fase III* consiste habitualmente en un programa comunitario o a domicilio a más largo plazo. La evolución precisa de cada programa depende, como es natural, de las necesidades y la situación clínica de cada caso.

Discapacidad por un infarto de miocardio

Las enfermedades CV son la causa principal de la limitación de la actividad y de la pensión por discapacidad laboral en EE. UU. De hecho, la EAC por sí sola es responsable de prácticamente una de cada cinco prestaciones por discapacidad que paga la Social Security Administration. No obstante, el efecto económico total es una combinación de las prestaciones de la seguridad social, otras prestaciones asistenciales, otros seguros de discapacidad, compensaciones por desempleo, pérdida de ingresos sujetos a impuestos y descenso de la productividad laboral relacionado con las enfermedades CV. Desde el punto de vista meramente económico, es esencial que los pacientes con EAC se rehabiliten tan rápida y eficientemente como sea posible para permitir su retorno a un empleo remunerado. No obstante, tan importante es mejorar el efecto psicosocial de la enfermedad cardíaca, incluida la mejora de la depresión, como el retorno rápido a la función social que tenía el paciente en su familia y en la comunidad antes de la enfermedad.

Históricamente, el retorno del paciente a su trabajo, a su capacidad para conducir y a la actividad sexual se ha basado en el juicio clínico más que en evaluaciones fisiológicas. Tales decisiones deben basarse en las consecuencias del episodio coronario (como la isquemia, los síntomas de ICC o las alteraciones del ritmo), la naturaleza de las actividades laborales o recreativas del paciente y la respuesta a una prueba de esfuerzo con ejercicio antes del alta. En general, si el paciente no presenta respuestas negativas en la prueba de esfuerzo con ejercicio submáxima y consigue cinco o más equivalentes metabólicos (MET), es improbable que tenga problemas durante sus actividades cotidianas. Los trabajos o las actividades recreativas más agotadores no deben comenzarse hasta

que se pueda realizar una prueba de esfuerzo limitada por los síntomas y se pueda determinar la capacidad de ejercicio y relacionarla con las actividades físicas deseadas del paciente.

Los factores que influyen en el retorno del paciente al trabajo son la edad, la historia laboral, la gravedad del daño cardíaco, la compensación económica por la enfermedad, la ignorancia del empleador sobre la capacidad del paciente, la finalización del contrato y, sobre todo, la forma en que el paciente percibe su situación clínica. Las iniciativas del equipo de rehabilitación para desarrollar una actitud positiva y la sensación de bienestar de los pacientes pueden facilitar un ajuste vocacional adecuado. La actitud del médico también afecta en gran medida al retorno del paciente a la actividad laboral, y el aliento puede ser muy beneficioso.

Ejercicio en el hospital después de un episodio coronario

El objetivo del comienzo de la rehabilitación cardíaca inmediatamente después de un episodio es contrarrestar los efectos negativos de la pérdida de la forma física más que favorecer las adaptaciones del entrenamiento. También proporciona un marco de tiempo ideal para comenzar la educación y el apoyo psicológico. Los primeros 3 o 5 días después de un IM o de una cirugía de derivación son fundamentales para comenzar esos procesos y la literatura médica está repleta de estudios que demuestran la eficacia y la seguridad de comenzar las actividades, y también la educación, en pacientes estables poco después de un episodio coronario.[19] Las actividades adecuadas consisten en sentarse en el lado de la cama, ejercicios activos en la amplitud de movimientos y autocuidados, con progresión a la deambulación alrededor de la sala del hospital bajo supervisión y después subir una planta utilizando las escaleras.

EDUCACIÓN DEL PACIENTE

La educación debe comenzar antes de que comiencen las actividades físicas, y el paciente puede carecer de autoconfianza y necesita que le afirmen que esas actividades son seguras. La educación del paciente durante la fase aguda consiste habitualmente en la explicación de las unidades de cuidados coronarios o de telemetría, el programa de rehabilitación cardíaca, los síntomas relacionados con el corazón y la administración de los diagnósticos y terapéuticos habituales. Es necesario educar al paciente respecto a las limitaciones que le impone la enfermedad, la posibilidad de mejora y las precauciones que debe mantener. Además, el programa debe individualizarse en función del estado psicosocial. La situación clínica depende, principalmente, de la gravedad del IM, pero también hay que tener en cuenta la anamnesis.

PRUEBA DE ESFUERZO CON EJERCICIO ANTES DEL ALTA HOSPITALARIA

En la práctica clínica actual la mayoría de los pacientes se someten a una angiografía antes del alta hospitalaria. Cuando no se busca una estrategia invasiva, la prueba de esfuerzo con ejercicio antes del alta hospitalaria proporciona una gran cantidad de información útil que permite aclarar la respuesta al ejercicio, desarrollar la prescripción del ejercicio y reconocer los medicamentos o intervenciones necesarios. También tiene un efecto psicológico positivo en la recuperación y en el inicio del proceso de rehabilitación. La prueba se considera el primer paso en el programa de ejercicios para la rehabilitación cardíaca del paciente ambulatorio, además, puede realizarse en un momento posterior, tras la recuperación de la ICP o la cirugía.

Se ha debatido si la prueba debe realizarse antes del alta hasta su nivel máximo o en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST). Los datos existentes indican que es seguro realizarla hasta su nivel máximo o casi máximo después del IM, si bien no se distingue entre presencia o ausencia del IMEST. Antes del alta, la prueba se realiza en general hasta su nivel submáximo, pero la definición de este «submáximo» apropiado ha variado. Tradicionalmente, la prueba se interrumpe en un nivel que no supere los 5 MET o un nivel de ejercicio de Borg percibido de 16. También se ha empleado la frecuencia cardíaca submáxima objetivo, por ejemplo, 110 lpm en pacientes que toman β-bloqueantes. El protocolo debe modificarse para adaptarse a la tolerancia al ejercicio, menor en la mayoría de los pacientes que se recuperan de un IM, y es preferible utilizar una rampa individualizada o protocolos de Naughton.[20] Más adelante, cuando se pretende el retorno a las actividades plenas, la prueba puede limitarse por los signos y síntomas.

El valor pronóstico de la prueba antes del alta ha sido objeto de un estudio extenso. Los resultados de un metaanálisis[21] y del reciente Danish Trial in Acute Myocardial Infarction (DANAMI-2)[22] han demostrado que la capacidad de ejercicio es un factor predictivo del riesgo mejor que el descenso del segmento ST u otras respuestas a la prueba de esfuerzo con ejercicio. No obstante, el descenso del segmento ST probablemente indica el aumento del riesgo en varones que no toman digoxina y en los que el electrocardiograma (ECG) en reposo no muestra daños extensos. El criterio de descenso del segmento ST de 2 mm o más junto a síntomas o respuesta hemodinámica anómala parece ser útil para identificar a los pacientes de riesgo más alto en los que se debe valorar el cateterismo cardíaco y, posiblemente, la revascularización.

Rehabilitación cardíaca del paciente ambulatorio

Se han adoptado muchos abordajes para la rehabilitación del paciente ambulatorio. Habitualmente, la fase de rehabilitación comienza 1 o 2 semanas después del alta hospitalaria y puede durar entre 1 y 4 meses. Lo más habitual es que los pacientes acudan a sesiones de ejercicio en grupo tres veces por semana, pero la frecuencia del ejercicio se modifica en función de los objetivos globales del paciente, su capacidad funcional, el reembolso de las compañías de seguros, la proximidad al hospital o el consultorio y el compromiso personal. Las primeras sesiones de ejercicio se dedican principalmente al calentamiento y enfriamiento, con un componente aerobio poco importante. A menudo se recomienda la prueba de esfuerzo con ejercicio máximo limitada por los síntomas aproximadamente 6 semanas después del alta hospitalaria para determinar las limitaciones apropiadas de la actividad.

Las variaciones en los patrones de reembolso han modificado los programas ambulatorios, más que los demás componentes de la rehabilitación cardíaca. En muchos casos, solo se reembolsan algunas sesiones de ejercicio o educación. Actualmente, el tránsito de un programa de mantenimiento ambulatorio a otro domiciliario es más rápido. En estudios aleatorizados se ha demostrado que los pacientes pueden volver al trabajo con rapidez y de forma segura durante la rehabilitación y que la participación en la rehabilitación facilita este proceso. DeBusk et al. fueron pioneros en aplicar programas de rehabilitación a domicilio en los años ochenta. Estos programas pueden ser no monitorizados o utilizar un seguimiento a través del teléfono o de un microprocesador.[23] Se ha demostrado que la seguridad y eficacia de los programas domiciliarios, ampliamente utilizados, son parecidas a las de otros programas más convencionales.[24]

OTROS COMPONENTES DE LA REHABILITACIÓN DEL PACIENTE AMBULATORIO

En los últimos años los programas de rehabilitación cardíaca se han transformado en estructuras más amplias de prevención *secundaria*, más allá de la mera rehabilitación basada en el ejercicio.[19,25] Las variaciones en los patrones de reembolso, la demostración de que los resultados clínicos pueden mejorar mediante una intervención *multidisciplinaria* en los factores de riesgo y las observaciones más recientes de que un espectro más amplio de pacientes puede beneficiarse de la rehabilitación cardíaca (como los ancianos, los pacientes con ICC o con enfermedad vascular periférica y los que se han sometido a una cirugía valvular, un trasplante o el tratamiento con resincronización cardíaca) han contribuido al desarrollo de modelos nuevos para la rehabilitación cardíaca. Estos cambios también se han producido porque los médicos no han sido especialmente eficaces ayudando a los pacientes a lograr los objetivos de factores de riesgo definidos[25,26] y se ha demostrado que los abordajes multidisciplinarios de la prevención secundaria consiguen que una proporción mayor de pacientes cumplan las directrices de tratamiento basadas en la evidencia. Además, los programas se han reestructurado para incluir al paciente típico que se deriva actualmente para la rehabilitación cardíaca, ya que presenta varios diagnósticos subclínicos y clínicos. Este último proceder, denominado *modelo de inclusión de enfermedades crónicas*[27] o, simplemente, *tratamiento de enfermedades crónicas,*[28] ha demostrado ser rentable y reduce las redundancias de personal, programas e instalaciones.

Es importante resaltar el concepto de que la rehabilitación cardíaca debe ser el medio principal de implantar una reducción del riesgo CV

exhaustiva, y el hecho de que la American Heart Association (AHA),[29] la Agency for Health Care Policy and Research Clinical Practice Guidelines[30] y la American Association for Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation[31] hayan adoptado medidas para la prevención secundaria. En la reciente declaración de consenso de la AHA sobre los componentes esenciales de los programas de rehabilitación y prevención secundaria[32] se definen los objetivos específicos de los factores de riesgo basados en la evidencia para el control de los lípidos, la presión arterial, el peso, el abandono del hábito tabáquico, la diabetes y la actividad física (cuadro 49-2). Este modelo proporciona un sistema integrado que incluye procesos adecuados de selección, educación, asesoría sobre las intervenciones en el estilo de vida y el seguimiento a largo plazo.

Seguridad de la rehabilitación cardíaca

La seguridad de la rehabilitación cardíaca del paciente ambulatorio está sobradamente demostrada. Van Camp y Peterson[33] recopilaron datos de 167 centros de rehabilitación cardíaca seleccionados al azar con más de 51.000 pacientes que hicieron ejercicio durante más de 2 millones de horas. Durante un período de 4 años se llevaron a cabo solo 21 reanimaciones cardíacas, 3 de las cuales fracasaron, y 8 IM. Estas cifras suponen 8,9 paradas cardíacas, 3,4 infartos y 1,3 casos mortales por millón de horas de ejercicio-paciente. Sorprendentemente, la monitorización mediante ECG influyó poco en las complicaciones, lo que indica que no siempre es necesario hacer gastos adicionales en telemetrías. En un seguimiento a 16 años que se llevó a cabo en el William Beaumont Hospital en Michigan se registraron 292.254 h de ejercicio-paciente en programas de fase II y III.[34] Durante este período solo se produjeron cinco complicaciones CV mayores, lo que representa una tasa de un caso por 58.451 h de ejercicio-paciente, parecida a la descrita en un resumen de estudios de la AHA en el que se describía un episodio por cada 62.000 h de ejercicio en programas de rehabilitación.[27] A pesar de la baja incidencia de esos episodios, es preciso tener disponible personal médico entrenado en la utilización de desfibriladores automáticos externos que pueda responder cuando se presente un episodio.

Monitorización de la rehabilitación del paciente ambulatorio

Actualmente, sabemos que solo un pequeño porcentaje de pacientes necesita la monitorización continua con ECG durante el ejercicio. Este cambio se produce como consecuencia de iniciativas que pretendían reducir el coste de la rehabilitación y de saber que la mayoría de los pacientes pueden realizar el ejercicio sin necesitar una telemetría continua. Además, no se han establecido factores predictivos que identifiquen pacientes en los que la monitorización puede reducir el riesgo.[35] La monitorización del ECG es útil para vigilar el cumplimiento con el ejercicio prescrito, y para aumentar la autoconfianza de la actividad independiente. Además, puede usarse de forma intermitente en los pacientes adecuados, en función del juicio clínico. Aunque no hay directrices actuales específicas sobre este aspecto, en el cuadro 49-3 se mencionan algunos casos en los que la monitorización con el ECG puede ser adecuada durante las sesiones de rehabilitación.[35,36]

Programa de mantenimiento

Es deseable avanzar hacia un programa de mantenimiento extrahospitalario en el que se mantengan las adaptaciones logradas con el entrenamiento y se ayude a prevenir la recurrencia de los episodios o síntomas. El tiempo necesario para que los pacientes pasen del programa supervisado al programa de mantenimiento varía considerablemente, dependiendo del reembolso, de la estabilidad del paciente, de la capacidad de ejercicio y de las necesidades de cada caso, pero raras veces es mayor de 12 semanas. Es importante que el paciente entienda cómo debe vigilar la intensidad del ejercicio y que reconozca los síntomas, para lo cual debe aprender conocimientos básicos de su enfermedad en particular y de los medicamentos de prescripción que pudiera necesitar. Cuando se den recomendaciones sobre la actividad laboral a

Cuadro 49-2 Componentes principales de los programas de la rehabilitación cardíaca y prevención secundaria

Tratamiento lipídico
- A corto plazo: la evaluación y la modificación de las intervenciones deben continuar hasta que las LDL sean < 100 mg/dl.
- A largo plazo: las LDL deben ser < 100 mg/dl. Los objetivos secundarios son HDL > 40 mg/dl y triglicéridos < 200 mg/dl.

Tratamiento de la hipertensión arterial
- A corto plazo: la evaluación y la modificación de las intervenciones debe continuar hasta que la PA sea < 140 mmHg sistólica y < 90 mmHg diastólica; en pacientes con insuficiencia cardíaca, diabetes e insuficiencia renal, la PA debe ser < 130 mmHg sistólica y < 85 mmHg diastólica.
- A largo plazo: el objetivo es una PA < 140 mmHg sistólica y < 90 mmHg diastólica; en pacientes con insuficiencia cardíaca, diabetes e insuficiencia renal, la PA debe ser < 130 mmHg sistólica y < 85 mmHg diastólica.

Abandono del hábito tabáquico
- A corto plazo: el paciente mostrará disposición para el cambio, expresando inicialmente su decisión de dejarlo *(contemplación)* y seleccionando una fecha para dejarlo *(preparación)*. Posteriormente, el paciente abandonará el hábito tabáquico y dejará de usar todos los productos de tabaco *(acción);* el paciente cumplirá con el tratamiento farmacológico prescrito, pondrá en marcha las estrategias que se recomienden y reiniciará el programa de abandono del tabaquismo tan rápidamente como sea posible en caso de recidiva.
- A largo plazo: el paciente informará de su abstinencia completa del hábito tabáquico y de la utilización de cualquier producto de tabaco 12 meses después de la fecha del abandono.

Tratamiento del peso
- Se recomendará la pérdida de peso en pacientes con un IMC > 25 kg/m^2 o un perímetro de la cintura > 102 cm en varones y 89 cm en mujeres.
- Se establecerán objetivos razonables a corto plazo y a largo plazo, individualizados para cada paciente, prestándose atención a los factores de riesgo asociados (p. ej., el paciente debe reducir su peso corporal al menos en un 10% con un ritmo de 0,5-1 kg/semana durante ≤ 6 meses).
- A corto plazo: la evaluación y la modificación de las intervenciones deben continuar hasta que se consiga la pérdida progresiva de peso. Haga que el paciente participe en un programa de pérdida de peso en el centro, o derívelo a un programa especializado de nutrición para la pérdida de peso para que pueda alcanzar sus objetivos de peso.
- A largo plazo: el paciente debe seguir un programa de dieta y ejercicio destinado a alcanzar el objetivo del peso establecido.

Tratamiento de la diabetes
- A corto plazo: desarrolle un régimen de cumplimiento dietético y de control del peso que incluya ejercicio, hipoglucemiantes orales, insulina y control óptimo de los demás factores de riesgo. El tratamiento farmacológico se administrará o vigilará en colaboración con el médico de atención primaria.
- A largo plazo: el objetivo debe ser la normalización de la glucosa plasmática en ayunas (80 a 110 mg/dl o HbA1c < 7), la reducción de las complicaciones de la diabetes y el control de obesidad asociada, la hipertensión arterial (< 130/85 mmHg) y la hiperlipemia.
- Derive a su médico de atención primaria los pacientes cuya glucosa en ayunas sea > 110 mg/dl sin diabetes conocida, para completar su evaluación y tratamiento.

Consejos sobre la actividad física
- El aumento de la actividad física consiste en 20 o 30 min/día de actividad física moderada ≥ 5 días/semana y aumento de la actividad en las rutinas habituales, como aparcar más lejos de la entrada, subir dos o más tramos de escalera en lugar de coger el ascensor y caminar 15 min durante las pausas en el trabajo.
- Los pacientes deben aumentar su participación en las actividades domésticas, ocupacionales y recreativas.
- La mejora del bienestar psicosocial, la reducción del esfuerzo, la facilitación de la independencia funcional, la prevención de la discapacidad y la mejora de las oportunidades de que el paciente cuide de sí mismo de forma independiente son aspectos importantes para lograr los objetivos recomendados.

HbA1c, hemoglobina glucosilada; *HDL,* lipoproteínas de alta densidad; *IMC,* índice de masa corporal; *LDL,* lipoproteínas de baja densidad; *PA,* presión arterial.
Tomado de Balady GJ, Williams MA, Ades PA, et al. Core components of cardiac rehabilitation secondary prevention programs: 2007 update. *J Cardiopulm Rehabil* 2007;115:2675-2682.

los pacientes, puede ser útil conocer las necesidades de energía de las diversas actividades (tabla 49-1). De esta forma, las recomendaciones se adaptan a las limitaciones funcionales y a la necesidad de volver al trabajo o el deseo de continuar con las actividades recreativas.

La prueba de esfuerzo con ejercicio realizada antes del programa de mantenimiento (para conocer la cantidad de ejercicio que debe prescribirse) confirma la seguridad del ejercicio en un paciente dado y permite evaluar el riesgo de los episodios cardíacos futuros. Es frecuente que el paciente deba pagar esta fase de su bolsillo, ya que la mayoría de los seguros de salud no la cubren.

Prescripción del ejercicio para la rehabilitación del paciente ambulatorio

La *prescripción del ejercicio* se ha definido como el proceso por el que el régimen de actividad física recomendado a una persona se diseña de forma sistemática e individualizada. Este «diseño individualizado» implica el establecimiento de estrategias individualizadas específicas que optimizan el retorno al trabajo o a la vida cotidiana, reduce los factores de riesgo de episodios cardíacos futuros y aumenta la capacidad de mantener un estilo de vida activo. El desarrollo de una prescripción del ejercicio adecuada que cubra las necesidades del paciente debe basarse en conceptos científicos sólidos,[37,38] pero también implica un cierto grado de destreza. No hay un programa aislado que sea óptimo para todos los pacientes, ni siquiera para un paciente todo el tiempo. La capacidad física, las necesidades profesionales y las expectativas difieren entre los pacientes y varían con el paso del tiempo. Por lo tanto, la prescripción del ejercicio se basa en la pericia del médico o del fisioterapeuta para sintetizar los factores fisiopatológicos, psicosociales y laborales y adaptar la prescripción del ejercicio a las necesidades y objetivos realistas del paciente. Una última consideración, aunque importante, es la selección de las actividades de las que disfrutará el paciente y que, por tanto, seguirá realizando probablemente cuando termine el programa de rehabilitación formal.

Cuadro 49-3 Circunstancias adecuadas para la monitorización electrocardiográfica durante las sesiones de la rehabilitación

1. El paciente no confía en realizar el ejercicio solo.
2. Descenso muy importante de la función ventricular izquierda (fracción de eyección < 30%).
3. Arritmias ventriculares complejas en reposo.
4. Las arritmias ventriculares aparecen o aumentan con el ejercicio.
5. La presión sistólica disminuye con el ejercicio.
6. El paciente ha sobrevivido a una muerte súbita cardíaca.
7. El paciente ha tenido un infarto de miocardio complicado por una insuficiencia cardíaca congestiva, un shock cardiógeno o arritmias ventriculares graves.
8. El paciente tiene una enfermedad arterial coronaria grave y una isquemia grave inducida por el ejercicio.
9. El paciente no puede vigilar la intensidad de su ejercicio debido a un deterioro físico o intelectual.

PRINCIPIOS DE PRESCRIPCIÓN DEL EJERCICIO

El entrenamiento implica el desarrollo de adaptaciones del cuerpo a largo plazo ante las demandas a las que sea sometido. El *efecto del entrenamiento* se mide mejor por el incremento del VO_2 máximo, pero no todos los centros disponen del equipo de intercambio de gases y hay muchas otras formas de cuantificar los resultados funcionales de la rehabilitación. Por ejemplo, algunos pacientes están mejor adaptados después de la rehabilitación para realizar niveles submáximos de actividad durante períodos más prolongados, para mantenerse independientes, para seguir trabajando o para reunirse con sus amigos en el campo de golf. Se trata de objetivos todos ellos importantes en un paciente dado, y pueden producirse incluso con una variación mínima del VO_2 máximo.

Los componentes principales de una prescripción de ejercicio son la *frecuencia*, la *intensidad*, la *duración*, el *modo* y la *velocidad de progresión*. En general, estos principios son aplicables tanto al paciente con enfermedad cardíaca como a un adulto sano, aunque varían en la forma en que se utilizan. Se acepta que el VO_2 máximo aumenta cuando la persona hace ejercicio dinámicamente durante un período que varía entre 15 y 60 min, de tres a cinco veces por semana, con una intensidad equivalente al 50 al 80% de su capacidad máxima. Los ejercicios dinámicos son aquellos que utilizan grupos musculares grandes de forma rítmica, como caminar en una cinta sin fin, utilizar la bicicleta ergométrica, el remo, el *stepping* y la ergometría de brazo. Se recomienda encarecidamente que los participantes en programas de rehabilitación cardíaca realicen los períodos de calentamiento y enfriamiento.

Gran parte de la experiencia de la prescripción del ejercicio se centra en individualizar la intensidad del ejercicio. Normalmente, la intensidad del ejercicio se expresa como porcentaje de la capacidad máxima,

TABLA 49-1 Coste de energía de diversas ocupaciones y actividades recreativas

	OCUPACIONAL	RECREATIVO
1-2 MET	Trabajo de despacho, conducir un automóvil, escribir a máquina	Estar de pie, caminar (1,5 km/h), jugar a las cartas, coser, hacer punto
2-3 MET	Reparar el automóvil, trabajos ligeros de limpieza, trabajar en un bar	Caminar en llano (3 km/h), montar en bicicleta en llano (8 km/h), trabajar con un cortacésped mecánico, jugar al billar, jugar a los bolos, jugar al tejo, trabajos de carpintería (ligera), llevar una lancha a motor, jugar al golf (con carro mecánico), manejar una canoa (4 km/h), montar a caballo (al paso), tocar el piano y otros instrumentos musicales
3-4 MET	Trabajos de albañilería, enlucidos, llevar una carretilla (poco cargada), utilizar maquinaria, soldar (carga moderada), limpiar ventanas	Caminar (5 km/h), montar en bicicleta (12 km/h), jugar al tenis de mesa, jugar al golf (cargando los palos), bailar, jugar al bádminton (individual), jugar al tenis (dobles), pasar el rastrillo, usar la azada, diversas actividades gimnásticas
4-5 MET	Cavar o excavar ligeramente	Caminar enérgicamente (6 km/h), montar en bicicleta (15 km/h), manejar una canoa (6 km/h), montar a caballo, pesca en río, patinar sobre hielo o sobre patines (13 km/h)
6-7 MET	Traspalar (4,5 kg), trasladar objetos de 22 a 35 kg, utilizando herramientas pesadas	Caminar deprisa (8 km/h), montar en bicicleta (18 km/h), jugar al bádminton (de competición) y al tenis (individual), cortar leña, limpiar el camino de nieve, segar el césped, bailes populares, esquiar en una pendiente ligera, esquí de fondo (4 km/h), esquí acuático
7-8 MET	Cavar zanjas, transportar 35 kg, serrar madera	*Jogging* (8 km/h), ciclismo (19 km/h), montar a caballo (al galope), esquí en una pendiente importante, baloncesto, alpinismo, *hockey* sobre hielo, piragüismo (8 km/h), fútbol americano, pádel
8-9 MET	Mover o empujar objetos > 34 kg	Correr (9 km/h), ciclismo (21 km/h), esquí de fondo (6,4 km/h), traspalar (6 kg), empacar heno, *squash* (social), balonmano (social), esgrima, baloncesto (intenso)
10+ MET	Traspalar > 7 kg, subir escaleras con un equipo de bomberos completo	Correr: 9,5 km/h = 10 MET; 11 km/h = 11,5 MET; 12,5 km/h = 13,5 MET; 14 km/h = 15 MET; 16 km/h = 16 MET; esquí de fondo (8 km/h), balonmano (de competición), *racquetball* (de competición)

MET, equivalentes metabólicos.
Tomado de Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25[1]:71-80.

tanto en términos absolutos como en la carga de trabajo o vatios en relación con la frecuencia cardíaca máxima, la captación máxima de oxígeno o el esfuerzo percibido. Los beneficios del entrenamiento se obtienen cuando se utilizan intensidades del ejercicio del 40 al 85% de la captación máxima de oxígeno, lo que equivale en general a un 50 a un 90% de la frecuencia cardíaca máxima. Sin embargo, la intensidad que una persona puede mantener durante un período especificado varía ampliamente. En general, la intensidad más adecuada para la mayoría de los pacientes que participan en programas de rehabilitación es del 50 al 70% de la capacidad máxima. La intensidad prescrita actualmente para un paciente dado debe depender, naturalmente, de los objetivos, el estado de salud, el tiempo transcurrido desde el infarto o la cirugía, los síntomas y la forma física inicial.

El entrenamiento es un proceso general y no puede definirse un umbral verdadero por encima del cual el paciente comience a obtener beneficios. Por lo tanto, la definición de la intensidad del ejercicio mientras el paciente haga el ejercicio de forma segura es menos rígida ahora de lo que era hace unos años. Además, la capacidad del paciente de tolerar las actividades varía cada día. Otros factores, como la hora del día, el entorno y el tiempo transcurrido desde que se tomaron los medicamentos, puede influir en la respuesta al ejercicio y la prescripción de este debe ajustarse en consecuencia. Del mismo modo, es útil emplear un margen de intensidades que varía entre aproximadamente el 10% por encima y el 10% por debajo del nivel deseado.

La prueba de esfuerzo con ejercicio graduado es la base de una prescripción del ejercicio segura y eficaz. Para conseguir una intensidad de entrenamiento adecuada, se debe cuantificar la captación de oxígeno o alguna otra medición de la misma durante una prueba de esfuerzo con ejercicio máxima o limitada por los síntomas. Como la frecuencia cardíaca se mide con facilidad y está relacionada linealmente con la captación de oxígeno, se ha convertido en un patrón que permite calcular la intensidad del entrenamiento durante las sesiones de ejercicio. El método más útil se conoce como *reserva de la frecuencia cardíaca,* en el que se utiliza el porcentaje de la diferencia entre la frecuencia cardíaca máxima y la frecuencia cardíaca en reposo, y se suma el resultado a la frecuencia cardíaca en reposo. En la figura 49-1 se presenta un ejemplo de un paciente típico al que se prescribe el ejercicio al 60% de la reserva de la frecuencia cardíaca. Este método también se conoce como *fórmula de Karvonen* y es fiable en pacientes con ritmo sinusal normal cuyas mediciones de la frecuencia cardíaca en reposo y máxima son precisas. La frecuencia cardíaca objetivo estimada para el ejercicio debe complementarse con el nivel de MET del paciente en relación con su ejercicio máximo percibido y sus síntomas.

EJERCICIO DE RESISTENCIA

Si bien antes se pensaba que el ejercicio de resistencia estaba contraindicado en pacientes con enfermedad CV, ahora se recomienda de forma general como componente de los programas de rehabilitación.[39] Por otra parte, se ha demostrado que el ejercicio de resistencia mejora la fuerza muscular, la resistencia, la capacidad funcional y la independencia, a la vez que se reduce la discapacidad.[39,40] En una revisión de los estudios de ejercicio con resistencia en el marco de los programas de rehabilitación cardíaca que llevó a cabo la Agency for Health Care Policy and Research,[30] todos los estudios describieron incrementos de la fuerza muscular y de la resistencia. La ausencia de síntomas comunicados, anomalías hemodinámicas, trastornos del ritmo y complicaciones CV indica que el entrenamiento de resistencia es seguro en pacientes clínicamente estables que participan en programas de rehabilitación.

En general, las recomendaciones para el entrenamiento de resistencia en el contexto de la rehabilitación cardíaca conllevan un régimen de resistencia baja y repeticiones altas que consiste en un grupo de 10 a 15 repeticiones empleando entre 8 y 10 estaciones o ejercicios diferentes que implican a una amplia gama de grupos musculares superiores e inferiores. Como guía, los pacientes deben comenzar empleando pesas en el orden del 40 al 50% del máximo en una repetición (1-RM) para ir evolucionando gradualmente hasta el 50 al 70% de su 1-RM. El entrenamiento de resistencia debe realizarse con una velocidad moderada o baja, y debe ser rítmico con un patrón respiratorio normal durante el movimiento. El entrenamiento de resistencia debe realizarse 2 o 3 días por semana y debe incluir el estiramiento de grupos musculares mayores antes de participar en el ejercicio de resistencia.[39] Con mayor frecuencia, la parte de resistencia se realiza después del componente aeróbico, lo que garantiza un período de calentamiento adecuado.

Contraindicaciones al entrenamiento físico

Antes de comenzar un programa de ejercicio hay que tener en cuenta las indicaciones y contraindicaciones apropiadas al entrenamiento físico (cuadro 49-4). Las contraindicaciones absolutas al entrenamiento son angina de pecho inestable, disección aórtica, bloqueo cardíaco completo, hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca descompensada, alteraciones del ritmo no controladas, tromboflebitis y otras enfermedades asociadas que complican el cuadro e impiden el ejercicio. Las

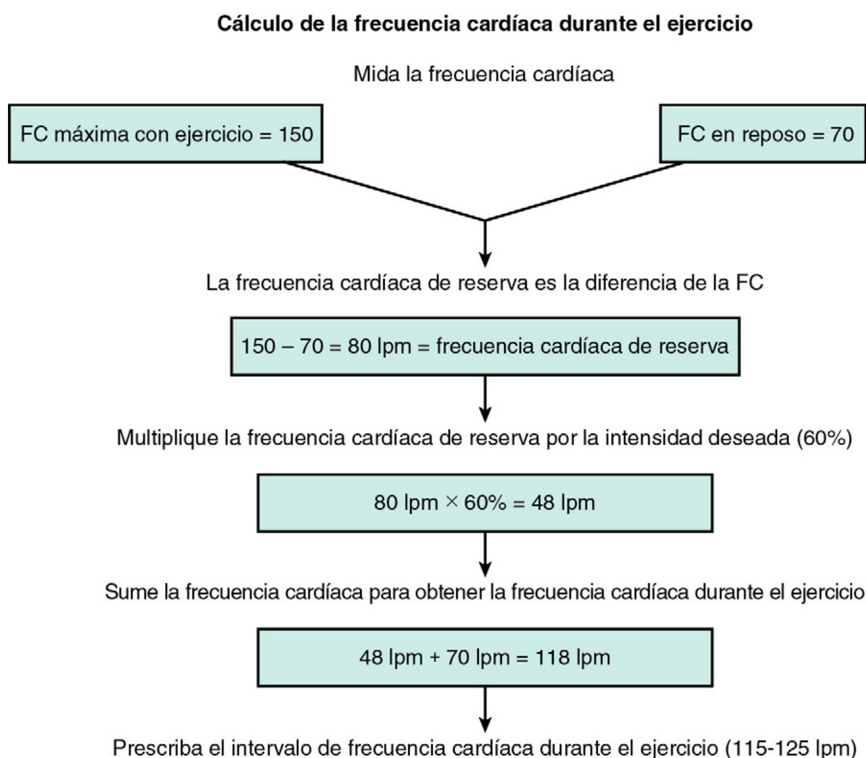


FIGURA 49-1 Diagrama de flujo para el desarrollo de un programa de ejercicio utilizando la frecuencia cardíaca *(FC)* en un paciente típico que comienza el programa de la rehabilitación.

Cuadro 49-4 Indicaciones y contraindicaciones clínicas para la rehabilitación cardíaca de pacientes ingresados y ambulatorios

Indicaciones
- Médicamente estable después de un infarto de miocardio
- Angina estable
- Cirugía con injerto de derivación arterial coronaria
- Angioplastia coronaria transluminal percutánea u otro procedimiento transcatéter
- Insuficiencia cardíaca congestiva compensada
- Miocardiopatía
- Trasplante de corazón o de otro órgano
- Otra cirugía cardíaca, incluida la cirugía valvular y la inserción de un marcapasos o desfibrilador automático implantable
- Enfermedad vascular periférica
- Enfermedad cardiovascular de alto riesgo que descarta la intervención quirúrgica
- Síndrome de muerte súbita cardíaca
- Nefropatía terminal
- Riesgo de enfermedad arterial coronaria con diagnóstico de diabetes mellitus, dislipemia, hipertensión arterial, obesidad u otras enfermedades
- Otros pacientes se pueden beneficiar del ejercicio estructurado y/o la educación de los pacientes, según el médico que realice la derivación y de acuerdo con el equipo de la rehabilitación

Contraindicaciones
- Angina inestable
- Presión sistólica en reposo > 200 mmHg o diastólica > 110 mmHg
- Caída de la presión arterial ortostática > 20 mmHg con síntomas
- Estenosis aórtica moderada o grave
- Enfermedad sistémica aguda o fiebre
- Arritmias auriculares o ventriculares no controladas
- Taquicardia no controlada (> 120 lpm)
- Insuficiencia cardíaca congestiva descompensada
- Bloqueo cardíaco de tercer grado (sin marcapasos)
- Pericarditis o miocarditis activas
- Embolia reciente
- Tromboflebitis
- Desplazamiento de ST en reposo (> 2 mm)
- Diabetes no controlada
- Problemas ortopédicos que impidan el ejercicio
- Otros problemas metabólicos, como tiroiditis, hipopotasemia, hiperpotasemia o hipovolemia

Tomado de American College of Sports Medicine. *Guidelines for exercise testing and prescription,* 8th ed. 2010, Baltimore, Lippincott, Williams & Wilkins.

contraindicaciones relativas son extrasístoles ventriculares frecuentes, alteraciones del ritmo controladas, claudicación intermitente, trastornos metabólicos y anemia moderada o enfermedad pulmonar. Los estudios demuestran que, si se tienen en cuenta esas contraindicaciones, la incidencia de las complicaciones relacionadas con el ejercicio en los programas de rehabilitación cardíaca es muy baja y los episodios graves se presentan en pocas ocasiones, debido a la disponibilidad de la desfibrilación rápida.

Rehabilitación de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica

Hasta finales de los ochenta muchos autores consideraban que la ICC estable era una contraindicación a la participación en un programa de ejercicio. Actualmente, sabemos que los pacientes con ICC obtienen beneficios considerables de la rehabilitación cardíaca. En los estudios aleatorizados realizados en las dos últimas décadas indican que las adaptaciones fisiológicas mayores derivadas del entrenamiento en la ICC se producen en gran medida en el músculo esquelético más que en el corazón en sí mismo.[41]

El abordaje clínico del paciente con ICC que se considera candidato a un programa de rehabilitación es parecido al del paciente que ha sufrido un IM, que hemos comentado anteriormente, si bien vale la pena mencionar algunas diferencias importantes. Los pacientes deben estar estables, y el programa debe aplazarse en los casos con disnea importante con el ejercicio, edema periférico u otros signos que indiquen insuficiencia cardíaca derecha, hasta que desaparezcan esos signos. La posibilidad de complicaciones durante el ejercicio puede ser mayor en pacientes con ICC en comparación con los que tienen una función ventricular izquierda normal y es necesario tener en cuenta un número mayor de medicamentos que pueden influir en las respuestas al ejercicio, como son los vasoactivos, antiarrítmicos, inótropos y β-bloqueantes. La capacidad de ejercicio tiende a ser significativamente menor en pacientes con ICC en comparación con el paciente típico con cardiopatía isquémica. En la menor capacidad de ejercicio de la ICC subyacen varias anomalías hemodinámicas, como son las respuestas alteradas de la frecuencia cardíaca, la incapacidad de distribuir el gasto cardíaco con normalidad, la capacidad vasodilatadora arterial anómala, las anomalías del metabolismo celular en el músculo esquelético, la resistencia vascular sistémica y pulmonar elevada y las anomalías de la ventilación que incrementan el trabajo respiratorio y provocan disnea de esfuerzo.[41,42] Algunos estudios apuntan a que muchas de esas anomalías pueden mejorar con el entrenamiento físico.[42,43]

La mayoría de los pacientes con función ventricular izquierda reducida que están clínicamente estables y tienen una menor tolerancia al ejercicio son candidatos a los programas de ejercicio. A menudo es necesario excluir aquellos casos con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha, o bien tratarlos oportunamente antes de que entren en el programa. La prueba de esfuerzo con ejercicio es especialmente importante antes de iniciar el programa, para garantizar la seguridad de su participación. Deben descartarse las anomalías del ritmo, la hipotensión durante el ejercicio u otros signos de inestabilidad. Las mediciones del intercambio de gases en el aire espirado son especialmente informativas en este grupo, ya que permiten evaluar las anomalías de la ventilación que son frecuentes en esta situación.[44,45] La monitorización del ECG durante el ejercicio está indicada en este grupo más que en los participantes con EAC, dado el riesgo más alto de arritmias malignas. Se debe prestar atención a los cambios diarios del peso corporal, el estado del ritmo y los síntomas.

Un número cada vez mayor de pacientes se han sometido a un trasplante cardíaco por una insuficiencia cardíaca terminal y actualmente siguen vivos hasta tres cuartas partes de ellos después de 5 años. En publicaciones recientes se han planteado los efectos del entrenamiento después del trasplante cardíaco y se ha demostrado un incremento mayor del VO_2 máximo, la reducción de las frecuencias cardíacas en reposo y submáxima y la mejor respuesta de la ventilación con el ejercicio.[46-48] La combinación de una función cardíaca mejor, las modificaciones del metabolismo del músculo esquelético y la mejora de la fuerza contribuye a mejorar la tolerancia al ejercicio con el entrenamiento en esos pacientes.

Metaanálisis de la supervivencia después de la rehabilitación cardíaca

Los beneficios globales de la rehabilitación cardíaca son de sobra conocidos y hay algunas revisiones que los confirman.[4,12,19,30,42,43] Dado que ningún estudio monocéntrico tiene potencia suficiente por sí solo para demostrar de forma adecuada los cambios de la mortalidad, se han realizado varios metaanálisis para evaluar el impacto de la rehabilitación cardíaca en los episodios mortales y no mortales. En ese sentido, O'Connor et al.[49] realizaron un metaanálisis de 22 estudios aleatorizados sobre la rehabilitación cardíaca en el que se incluyeron 4.554 pacientes y encontraron una reducción del riesgo de mortalidad total del 20%, de la mortalidad CV del 22% y del riesgo de reinfarto mortal del 25%. Por su parte, Oldridge et al.[50] realizaron un metaanálisis parecido con 10 estudios aleatorizados que incluyeron 4.347 pacientes y encontraron una reducción parecida de la mortalidad por todas las causas y CV en pacientes que realizaban rehabilitación cardíaca. Las razones de posibilidades agrupadas para esos estudios combinados indican reducciones del 24 y 25% de las muertes por todas las causas y CV, respectivamente, entre los grupos de ejercicio. Hay algunas críticas que hacer a estos análisis; por ejemplo, que los tratamientos no eran uniformes en cada uno de los estudios combinados y que los resultados pueden estar sesgados al no haber una intervención sin ejercicio en los diversos estudios. No obstante, ambos metaanálisis se citan ampliamente y han tenido una gran influencia en el soporte de la rehabilitación cardíaca.

Taylor et al.[2] realizaron una puesta al día de los metaanálisis de estudios sobre la rehabilitación de pacientes con cardiopatía isquémica que se centró en los estudios publicados durante los años setenta y ochenta, pero en otro análisis se incluyeron estudios hasta 2003. Un total de

48 estudios que incluyeron 8.940 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. En comparación con la atención habitual, la rehabilitación cardíaca se asoció a una menor mortalidad por cualquier causa (razón de posibilidades: 0,8) y a una mortalidad cardíaca menor (razón de posibilidades: 0,74). Además, la participación en la rehabilitación cardíaca se asoció a reducciones mayores en el colesterol, los triglicéridos y la presión sistólica, si bien no se describieron diferencias en las tasas de reinfartos no mortales o revascularización entre los pacientes en rehabilitación y los que recibieron la atención habitual. Es importante que el efecto de la rehabilitación en la mortalidad fuera independiente del diagnóstico de ICC, del tipo de rehabilitación, de la cantidad de ejercicio en la intervención, la duración del seguimiento, la calidad del estudio o la fecha de publicación del estudio.

Aunque los efectos en la mortalidad de la rehabilitación basada en el ejercicio después del IM se conocen desde los años ochenta, los metaanálisis en pacientes con ICC solo se han realizado recientemente. Hasta finales de los años ochenta la actividad se restringía en general en pacientes con ICC, debido, principalmente, a las dudas sobre la seguridad y al desconocimiento de los efectos del entrenamiento en el proceso de remodelación del miocardio. Durante los años noventa se demostró en muchos estudios que el entrenamiento físico es seguro en esos pacientes y se publicaron varios estudios de referencia en los que se utilizaron técnicas radiológicas avanzadas para atenuar las dudas sobre los efectos del entrenamiento en la remodelación ventricular izquierda.

Durante los años noventa se llevó a cabo un estudio de colaboración de varios centros europeos (el estudio ExTraMATCH) en el que se utilizó el entrenamiento físico en pacientes con ICC.[3] En este metaanálisis se incluyeron estudios controlados con ejercicio y se diseñó de tal forma que se aportasen cálculos sobre los beneficios del tratamiento en la mortalidad y el ingreso hospitalario. Nueve estudios cumplían los criterios de inclusión, con 395 pacientes que recibieron la intervención con ejercicio y 406 controles. Después de un período de seguimiento medio de 705 días se encontró que el entrenamiento físico redujo la tasa de mortalidad en un 35% y el criterio de valoración compuesto de muerte o ingreso hospitalario en un 28%. Además, no se encontraron indicios de que la probabilidad de obtener beneficios del entrenamiento no fue mayor en ninguno de los subgrupos (ancianos, pacientes con grave deterioro de la capacidad de ejercicio o de la función ventricular, pacientes con un tipo específico de ICC o con una duración específica del entrenamiento o varones o mujeres). En un metaanálisis más reciente de estudios controlados en el que se incluyeron 3.647 pacientes con ICC tampoco se demostraron diferencias en la mortalidad entre los grupos de ejercicio y atención habitual, aunque sí una reducción del 28% en los ingresos hospitalarios relacionados con la ICC en los grupos de ejercicio.[51]

Nuevas perspectivas para la rehabilitación cardíaca

En estos momentos, se considera que la deambulación prematura y progresiva de los pacientes después del IM es un componente rutinario del proceso asistencial. A pesar de que han aparecido muchos tratamientos nuevos en el campo de la medicina CV, la rehabilitación cardíaca sigue ocupando un lugar importante reduciendo la morbilidad y las tasas de mortalidad.[2-4,19,30,49-51] Cuando se combinan, los estudios controlados demuestran que la eficacia de la rehabilitación reduciendo la mortalidad es parecida a la de las mejores intervenciones médicas.[30] Además, la rehabilitación cardíaca ha redirigido el interés hacia los problemas humanísticos, aportando un equilibrio que resalta las tecnologías complejas. También proporciona un entorno ideal para supervisar a los pacientes y garantizar su estabilidad después de un procedimiento intervencionista. Los programas de rehabilitación y prevención secundaria orientados al corazón se han convertido en el pilar de un abordaje multifactorial a la prevención secundaria de la enfermedad CV,[19,25,52] y los datos existentes hacen pensar en que la rehabilitación cardíaca es económicamente acertada.[13,53,54]

Resumen

La medicina ha evolucionado hacia la evaluación de la eficacia tecnológica y de los resultados. Los especialistas en economía de la salud y los legisladores están reexaminando el valor que aporta cada forma de atención médica. Aunque este movimiento ha modificado la forma en que se utiliza la rehabilitación cardíaca, los estudios han confirmado su valor. Algunas de las formas en que el entorno económico actual ha modificado la rehabilitación cardíaca son el menor empleo de la monitorización directa con ECG, las estancias hospitalarias más cortas y la progresión más rápida a los programas domiciliarios, los avances en el tratamiento del IM y los demás episodios cardíacos han reducido la morbilidad asociada. Los datos sobre la eficacia, la seguridad y los avances tecnológicos en el tratamiento de la enfermedad CV demuestran que la rehabilitación cardíaca ha cambiado de tal forma que una variedad más amplia de pacientes se pueden beneficiar de esos servicios ahora que en el pasado. Por ejemplo, antiguamente excluidos de los programas de rehabilitación cardíaca, los pacientes con ICC estable son ahora algunos de los que más se benefician. Los pacientes con marcapasos, después del trasplante, de la ICP, de la derivación o de la cirugía valvular y los pacientes con claudicación representan actualmente una fracción significativa de pacientes en muchos programas. A pesar de los muchos beneficios que ofrece la rehabilitación cardíaca, la mayoría de los pacientes candidatos, hasta el 80 al 90%, no pueden recibir estos servicios, en parte porque siguen percibiendo la rehabilitación cardíaca como una intervención menos importante que las intervenciones coronarias invasivas en la cardiología médica, y también porque no se promociona tanto. Dirigir los servicios de rehabilitación hacia una proporción mayor de pacientes que se puedan beneficiar de ellos sigue siendo un problema importante en este campo.

Por último, se han realizado cambios en el mensaje dirigido desde la atención sanitaria pública hacia la «actividad» física, como una recomendación beneficiosa en sí misma, con independencia de la medición objetiva de la «buena forma física». Esta nueva forma de actuar ha motivado un desplazamiento desde la morbilidad, la mortalidad y la capacidad de ejercicio hacia otros problemas relacionados con el mantenimiento de un estilo de vida activo y con la optimización de la capacidad del paciente de cumplir los retos físicos que le planteen las actividades laborales o recreativas. Una de las funciones más importantes de los profesionales sanitarios, y más infravaloradas, es motivar a los pacientes a incluir la actividad física como un componente rutinario de su estilo de vida.[55,56] El entorno de la rehabilitación cardíaca brinda una oportunidad única a los profesionales sanitarios para que orienten a sus pacientes sobre las conductas saludables relacionadas vitalmente con el pronóstico y con la salud en general.

BIBLIOGRAFÍA

1. Convertino VA. Value of orthostatic stress in maintaining functional status soon after myocardial infarction or cardiac artery bypass grafting. *J Cardiovasc Nurs* 2003;18:124-130.
2. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;16:682-692.
3. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *Br Med J* 2004;328:189.
4. Smart N, Marwick TH. Exercise training for heart failure patients: a systematic review of factors that improve patient mortality and morbidity. *Am J Med* 2004;116:693-706.
5. Glasziou AC, Del Mar C. Bed rest: a potentially harmful treatment needing more careful evaluation. *Lancet* 1999;354:1229-1233.
6. Froelicher VF, Myers J. *Exercise and the heart*, 5th ed. Philadelphia, 2006, WB Saunders, pp 419-461.
7. Rowell LB, O'Leary DS, Kellog DL. Integration of cardiovascular control systems during exercise. In Rowell LB, Shepherd JT (eds): *Exercise regulation and integration of multiple systems: handbook of physiology*, New York, 1996, Oxford University Press, pp 770-840.
8. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, et al. Myocardial perfusion and regression of coronary artery disease in patients on a regimen of intensive physical exercise and low fat diet. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:34-42.
9. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, et al. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:468-477.
10. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease: the Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 1994;89:975-990.
11. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:454-460.
12. Linke A, Erbs S, Hambrecht R. Exercise and the coronary circulation—alterations and adaptations in coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;48:270-284.
13. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004;109:1371-1378.
14. Hambrecht R, Fiehen E, Weigl C, et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998;98:2709-2715.
15. Edwards DG, Schofield RS, Lennon SL, et al. Effect of exercise training on endothelial function in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004;93:617-620.
16. Gokce N, Vita JA, Bader DS, et al. Effect of exercise on upper and lower extremity endothelial function in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002;90:124-127.
17. Moyna NM, Thompson PD. The effect of physical activity on endothelial function in man. *Acta Physiol Scand* 2004;180:113-123.
18. Linke A, Erbs S, Hambrecht R. Effects of exercise training upon endothelial function in patients with cardiovascular disease. *Front Biosci* 2008;13:424-432.

19. Ades PA. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2001;345:892-902.
20. Myers J. Optimizing the clinical exercise test: a commentary on the exercise protocol. *Heart Fail Monit* 2004;4:82-89.
21. Shaw LJ, Peterson ED, Kesler K, Hasselblad V, Califf RM. A meta-analysis of predischarge risk stratification after acute myocardial infarction with stress electrocardiographic, myocardial perfusion, and ventricular function imaging. *Am J Cardiol* 1996;78:1327-1337.
22. Valeur N, Clemmensen P, Grande P, Wachtell K, Saunamaki K. Pre-discharge exercise test for evaluation of patients with complete or incomplete revascularization following primary percutaneous coronary intervention: a DANAMI-2 sub-study. *Cardiology* 2008;109:163-171.
23. DeBusk RF, Haskell WL, Miller NH, et al. Medically directed at-home rehabilitation soon after clinically uncomplicated acute myocardial infarction: a new model for patient care. *Am J Cardiol* 1985;55:251.
24. Taylor RS, Dalal H, Jolly K, Moxham T, Zawada A. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(20):CD007130.
25. Ades PA, Balady GJ, Berra K. Transforming exercise-based cardiac rehabilitation programs into secondary prevention centers: a national imperative. *J Cardiopulm Rehabil* 2001;21:263-273.
26. Erhardt LR. Managing cardiovascular risk: reality vs. perception. *Eur Heart J* 2005(Suppl L):L11-L15.
27. Ribisl PM. The inclusive chronic disease model: reaching beyond cardiopulmonary patients. In Jobin J, Maltais F, Poirier P, LeBlanc P, Simard C (eds): *Advancing the frontiers of cardiopulmonary rehabilitation*, Champaign, 2002, IL, Human Kinetics, pp 28-36.
28. Dorland J, McColl MA, (eds): *Emerging approaches to chronic disease management in primary health care*, 2007, McGill Queens University Press.
29. Leon AS, Frankin BA, Costa F, et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an AHA scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the AACVPR. *Circulation* 2005;111:369-376.
30. Agency for Health Care Policy and Research Clinical Practice Guidelines. *Cardiac Rehabilitation*, Washington, DC, 1995, US Department of Health and Human Services.
31. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Guidelines for cardiac rehabilitation and secondary prevention*, 4th ed. 2004, Champaign, Human Kinetics.
32. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update. *J Cardiopulm Rehabil* 2007;115:2675-2682.
33. Van Camp SP, Peterson RA. Cardiovascular complications of outpatient cardiac rehabilitation programs. *JAMA* 1986;256:1160-1163.
34. Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, Timmis GC. Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16 year follow-up. *Chest* 1998;114:902-906.
35. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:1694-1740.
36. Verril D, Ashley R, Forkner T. Recommended guidelines for monitoring and supervision of North Carolina phase II/III cardiac rehabilitation programs: a position paper by the North Carolina Cardiopulmonary Rehabilitation Association. *J Cardiopulm Rehabil* 1996;16:9-24.
37. American College of Sports Medicine. *Guidelines for exercise testing and exercise prescription*, 8th ed., Baltimore, 2010, Lippincott, Williams & Wilkins.
38. American College of Sports Medicine Position Stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:975-991.
39. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update. et al. A scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2007;116:572-584.
40. Meka N, Katragadda S, Cherian B, Arora RR. Endurance exercise and resistance training in cardiovascular disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008;2:115-121.
41. Duscha BD, Schulze C, Robbins JL, Forman DE. Implications of chronic heart failure on peripheral vasculature and skeletal muscle before and after exercise training. *Heart Fail Rev* 2008;13:13-21.
42. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2003;107:1210-1225.
43. Keteyian SJ, Piña IL, Hibner BA, Fleg JL. Clinical role of exercise training in the management of patients with chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2010;30:67-76.
44. Myers J. Effects of exercise training on abnormal ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure. *Congest Heart Fail* 2000;6:243-249.
45. Arena R, Myers J, Guazzi M. The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidence-based review. *Heart Fail Rev* 2008;13:245-269.
46. Haykowsky M, Eves N, Figgures L, et al. Effect of exercise training on VO2 peak and left ventricular systolic function in recent cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 2005;95:1002-1004.
47. Williams MA, Ades PA, Hamm LF, et al. Clinical evidence for a health benefit from cardiac rehabilitation: an update. *Am Heart J* 2006;152:835-841.
48. Kavanagh T. Exercise rehabilitation in cardiac transplant patients: a comprehensive review. *Eura Medicophys* 2005;41:67-74.
49. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:234-244.
50. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction: combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988;260:945-950.
51. Davies EJ, Moxham T, Rees K, Singh S, et al. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2010;12:706-715.
52. Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Milani RV. Exercise training and secondary prevention in primary and secondary coronary prevention. *Mayo Clin Proc* 2009;84:373-383.
53. Yu CM, Lau CP, Chau J, et al. A short course of cardiac rehabilitation program is highly cost effective in improving long-term quality of life in patients with recent myocardial infarction or percutaneous coronary intervention. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:1915-1922.
54. Lee AJ, Strickler GK, Shepard DS. The economics of cardiac rehabilitation and lifestyle modification: a review of the literature. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2007;27(3):135-142.
55. Myers J. Physical activity: the missing prescription. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:85-86.
56. Peterson JA. Get moving: physical activity counseling in primary care. *J Am Acad Nurse Pract* 2007;19:349-357.

APÉNDICE

Dispositivos cardiovasculares

Daniel B. Kramer

El tratamiento de las enfermedades cardiovasculares se realiza, cada vez más, con una amplia gama de dispositivos que dan apoyo a la función mecánica o eléctrica del corazón y proporcionan datos diagnósticos esenciales. Todos los dispositivos que se describen aquí se usan de manera sistemática para atender a los pacientes con problemas cardiovasculares. Cada dispositivo exige una formación, conocimientos y pericia específicos, dados los importantes riesgos que entraña su uso. En manos experimentadas, estos dispositivos pueden salvar la vida de pacientes correctamente seleccionados.

Catéteres de la arteria pulmonar

Los catéteres de la arteria pulmonar (CAP) facilitan la evaluación hemodinámica directa y la oximetría de las cavidades cardíacas derechas, así como la toma de medidas indirectas o calculadas de las presiones en las cavidades izquierdas, el gasto cardíaco y la resistencia de los vasos pulmonares y sistémicos.

Indicaciones

La aplicación sistemática del CAP para la atención de pacientes en estado crítico sigue suscitando controversia y los resultados de varios estudios grandes no reflejan una mejora definitiva de los resultados.[1,2] En la práctica, los CAP se utilizan fundamentalmente para el diagnóstico y tratamiento del shock o edema pulmonar de origen poco claro o para el ajuste de los líquidos de reposición, vasopresores o preparados inótropos. Otros usos frecuentes de los CAP se recogen en la tabla A-1. Como ocurre con cualquier prueba, sobre todo si es invasiva y potencialmente peligrosa, la inserción de un CAP solo debe realizarse tras la decisión clínica de que los datos recabados podrán mejorar el diagnóstico o modificar favorablemente el tratamiento.

Diseño

El CAP característico se muestra en la figura A-1. Los catéteres empleados para las mediciones aisladas durante el cateterismo cardíaco tienen un único puerto y carecen de forma previa. Estos catéteres se colocan y guían hasta su posición con el radioscopio. Los catéteres que se insertan sin radioscopia tienen ya una forma (curva) previa que facilita su inserción a través de la vena yugular interna derecha o de la vena subclavia izquierda hasta la aurícula derecha y el ventrículo derecho, su paso por el tracto de salida del ventrículo derecho y su entrada final en el tronco de la arteria pulmonar izquierda o (en más ocasiones) derecha. Algunos modelos incluyen otro puerto para la medición en tiempo real de la saturación venosa mixta o de la temperatura.

Aspectos técnicos de su inserción

Los CAP se insertan a través de una vaina introductora corta, que se coloca en las venas yugular interna, femoral o subclavia. Algunos facultativos son capaces de colocar una CAP más pequeña (5 Fr) a través de una vía venosa periférica. Cuando se desea dejar el CAP, se colocará el catéter a través de un paño estéril que cubra el tubo expuesto y se conecta al cono del introductor.

Una vez insertado a través de la vaina (10 a 15 cm), se infla el balón con 1 a 1,5 ml de aire de la jeringa adjunta, que se bloquea en el puerto adecuado. Al inflar el balón, el catéter «flota», junto con el flujo de las cavidades derechas, en dirección a la arteria pulmonar izquierda o derecha hasta que alcanza la posición de enclavamiento. La calibración exacta de la presión debe confirmarse, colocando la línea de base a 0 mmHg con el transductor abierto hacia la atmósfera. La presión se transduce al inflar el balón, lo que facilita el registro exacto en cada cavidad cardíaca y la confirmación de la posición de la punta del balón. Con la guía radioscópica se emplea una serie de referencias anatómicas y, lo que es más importante, se utiliza la forma de la onda del catéter para identificar la posición del puerto distal. Si no se dispone de radioscopio, es imprescindible interpretar correctamente la forma de la onda. Una vez alcanzada la posición satisfactoria, se anota la longitud del CAP que se ha insertado (sirviéndose de los marcadores centimétricos del catéter) a la entrada de la vaina; este dato es importante cuando hay que solucionar alguna avería del catéter. Si el catéter se empuja más allá de la vaina, hay que inflar siempre el balón; el balón debe desinflarse cada vez que se retira el catéter para evitar el daño vascular o valvular.

La colocación en la AP se logra sin radioscopia en la mayoría de las ocasiones. Sin embargo, en caso de hipertensión pulmonar y/o insuficiencia tricuspídea importantes, los problemas se acentúan; algunas contraindicaciones relativas adicionales para la colocación sin radioscopia figuran en el cuadro A-1. Las contraindicaciones habituales para colocar una vía central (independientemente de que se inserte el CAP) también rigen y abarcan una coagulopatía importante, una obstrucción venosa conocida y una alteración pulmonar contralateral. En la figura A-2 se muestra el aspecto radiológico característico de un CAP.

Interpretación de la forma de la onda

La figura A-3 muestra las formas características de las ondas, los valores normales y la distancia habitual desde el lugar de inserción en la vena yugular interna derecha o vena subclavia izquierda hasta una aurícula derecha, ventrículo derecho, arteria pulmonar o posición de enclavamiento pulmonar normales. No obstante, no siempre resulta fácil reconocer el trazado a la cabecera del enfermo, en cuyo caso la correlación entre las formas de la onda y el electrocardiograma ayuda a reconocer las ondas A, C y V y las ondas descendentes X e Y (fig. A-4).

Solución de problemas y complicaciones

No es raro que la forma de la onda no resulte satisfactoria, lo cual se relaciona, a veces, con la presencia de aire o pequeños coágulos en algún lugar del sistema, desde la punta del catéter hasta el transductor. Hay que lavar a fondo el catéter antes y después de las mediciones oximétricas y siempre que la forma de la onda no parezca normal. La falta de transducción puede asimismo manifestarse cuando el puerto correspondiente protruye sobre la pared de una cavidad, en cuyo caso un avance (con el balón hacia arriba) o retirada (con el balón hacia abajo) suaves mejoran el trazado. Cuando no se puede reproducir el

TABLA A-1 Algunas situaciones clínicas en las que los catéteres arteriales pulmonares ayudan al diagnóstico o al tratamiento

SITUACIÓN CLÍNICA	UTILIDAD DEL CATÉTER DE LA ARTERIA PULMONAR
Shock de causa no aclarada	Caracterizar las presiones de llenado, el gasto cardíaco y las resistencias vasculares para separar la hipovolemia, el shock cardiógeno, la sepsis o estados con una fisiología mixta La oximetría proporciona un diagnóstico rápido de la comunicación interventricular en el seno de un infarto agudo de miocardio
Insuficiencia cardíaca aguda descompensada	Caracterizar las presiones de llenado, el gasto cardíaco y las resistencias vasculares sistémicas en respuesta al tratamiento ajustado Establecer la idoneidad y el estado del paciente para el trasplante cardíaco/cardiopulmonar
Edema pulmonar	Caracterizar las presiones de llenado para separar las causas cardiógenas de las no cardiógenas
Sospecha de taponamiento cardíaco	Determinar las presiones de llenado (± ecualización) y los contornos de las ondas *X* e *Y* descendentes para establecer el diagnóstico y monitorizar la respuesta al tratamiento
Hipertensión pulmonar	Proporcionar una medición reproducible, en tiempo real, de las presiones pulmonares y de las resistencias vasculares pulmonares calculadas en condiciones basales y en respuesta al oxígeno inhalado y al tratamiento vasodilatador Puede estar indicada para establecer la idoneidad de las intervenciones quirúrgicas o de los tratamientos conservadores (p. ej., trasplante de hígado, vasodilatadores pulmonares selectivos)
Valvulopatía, sospecha de cortocircuito o evaluación de la constricción/restricción	Combinada con el cateterismo de cavidades izquierdas, permite una cuantificación precisa de la estenosis valvular aórtica o mitral, la localización del cortocircuito y su magnitud y el diagnóstico de la constricción/restricción

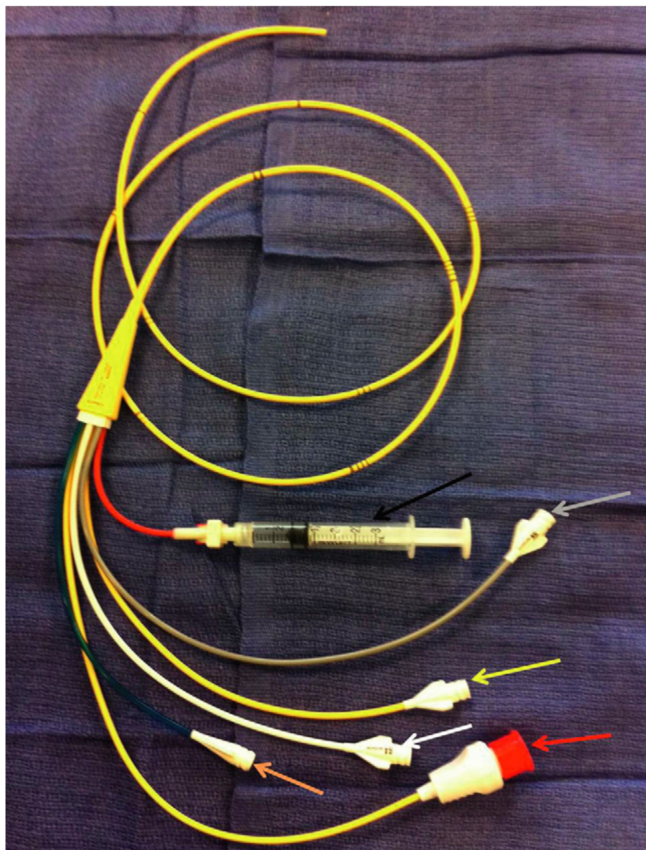


FIGURA A-1 Ilustración de un catéter de la arteria pulmonar con posibilidad de termodilución. Los puertos están diseñados para la infusión proximal *(flecha naranja)* y la colocación en la aurícula derecha *(flecha blanca)*, el ventrículo derecho *(flecha gris)* y la arteria pulmonar *(flecha amarilla)*. Además, existen conectores para las mediciones de temperatura *(flecha roja)* y el inflado del balón *(flecha negra)*.

Cuadro A-1 Contraindicaciones relativas para la inserción del catéter en la arteria pulmonar sin guía radioscópica

Marcapasos o desfibrilador automático implantable
Otros dispositivos intracardíacos como un dispositivo para la obstrucción del agujero oval permeable/comunicación intraauricular
Prótesis valvulares tricuspídea o pulmonar
Bloqueo de rama izquierda
Endocarditis de cavidades derechas
Embolia pulmonar conocida o sospechada
Comunicación interventricular no reparada conocida

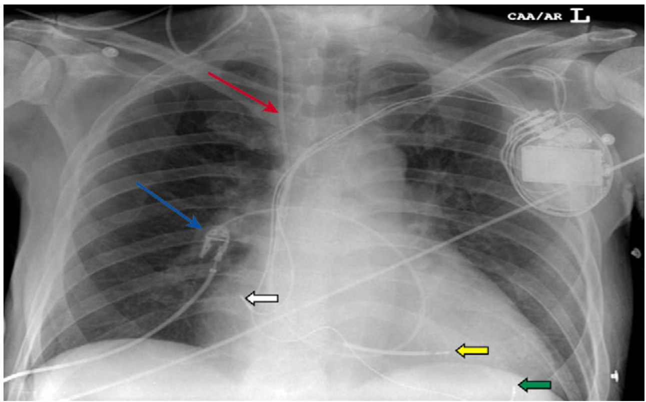


FIGURA A-2 Aspecto radiológico característico de un catéter en la arteria pulmonar (CAP) insertado a través de la vena yugular interna derecha a un paciente con un desfibrilador automático implantable (DAI) biventricular. La *flecha roja* indica la porción proximal del CAP y la *flecha azul* su punta situada en el tronco arterial pulmonar derecho. El DAI contiene un electrodo de estimulación en la aurícula derecha *(flecha blanca)*, otro en el ventrículo derecho *(flecha amarilla)* y otro en el ventrículo izquierdo *(flecha verde)*.

trazado del enclavamiento es posible que el catéter haya migrado; entonces, vale la pena solicitar una radiografía de tórax y confirmar la distancia de inserción.

Entre las complicaciones de la colocación del CAP se encuentran la lesión vascular, el neumotórax, las infecciones y las arritmias. La complicación más grave de la inserción aguda o permanente de un CAP es la rotura de la arteria pulmonar o de una rama de la misma, que puede ocasionar un deterioro rápido y la muerte si no se detecta y corrige a tiempo. Cualquier paciente, que tenga un CAP insertado, y presente una hemoptisis, derrame pleural ipsolateral o descompensación repentina y reciente presenta, mientras no se demuestre lo contrario, una rotura arterial pulmonar. El tratamiento agudo de una posible rotura arterial pulmonar consiste en tumbar al paciente sobre el lado donde se colocó por última vez el CAP; prepararse para la intubación con un tubo endotraqueal de doble luz; realizar una radiografía de tórax urgente con un equipo portátil; revertir la coagulopatía, si procede, y evaluar el caso

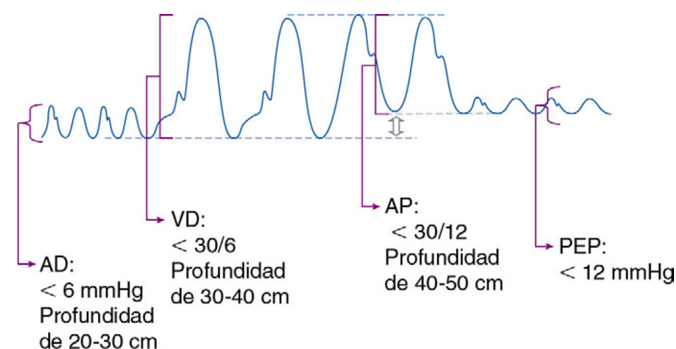


FIGURA A-3 Ondas características de la aurícula derecha *(AD),* ventrículo derecho *(VD),* arteria pulmonar *(AP)* y posición de enclavamiento pulmonar *(PEP).* La profundidad en centímetros se refiere a la distancia desde un punto de inserción estándar en la vena yugular interna derecha. *(Por cortesía de Peter A. Noseworthy, MD.)*

Cuadro A-2 Indicaciones para la colocación del balón de contrapulsación intraaórtico según la fisiología

Disminución de la poscarga
- Insuficiencia mitral aguda
- Comunicación interventricular/rotura del tabique interventricular
- Insuficiencia cardíaca sistólica grave
- Shock cardiógeno
- Puente hacia o desde la circulación extracorpórea

Aumento de la perfusión coronaria
- Angina refractaria
- Puente hacia la ICP de alto riesgo o en espera del IDAC

ICP, intervención coronaria percutánea; *IDAC,* injerto de derivación arterial coronaria.

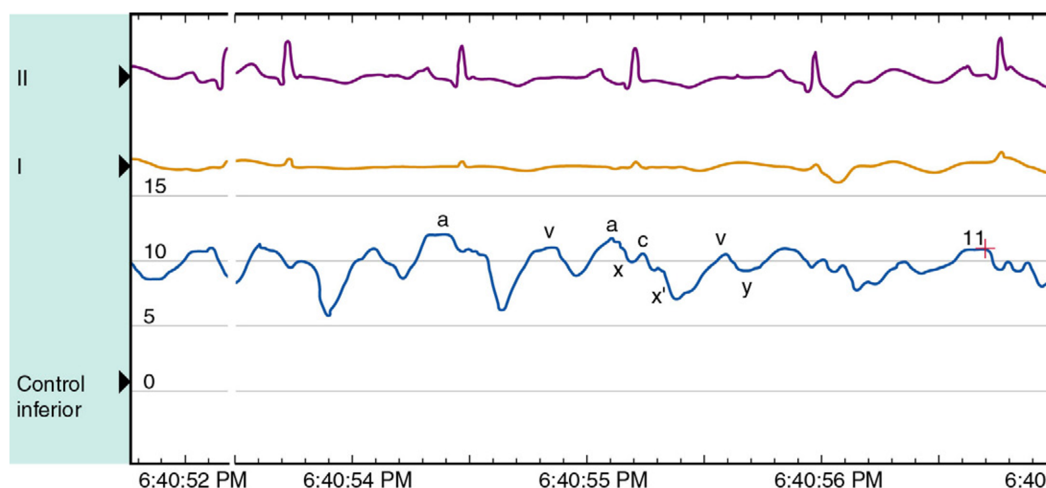


FIGURA A-4 Se ilustran las ondas a, c y v junto con las ondas descendentes x e y, en relación con el electrocardiograma de superficie. Como puede observarse, la onda A es la primera deflexión positiva que sigue a la onda p, y la onda V se sitúa sobre o poco después de la onda t.

para la estabilización y reparación quirúrgicas o endovasculares. Hasta que no se haya efectuado el diagnóstico no se retirará el catéter de la AP porque la hemorragia podría empeorar. Ante una rotura real, si el paciente permanece estable, es posible que el catéter deba retirarse en el quirófano.

Balón de contrapulsación intraaórtico

La colocación percutánea de un balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA) proporciona soporte hemodinámico y aumenta la perfusión coronaria. A pesar de su eficacia, estas bombas conllevan morbilidad. Alrededor del 10% de los enfermos sufren complicaciones que, de un 2 a un 3% de los casos resultan graves.[3,4] Por eso, hay que sopesar los riesgos del tratamiento frente a sus beneficios, cuando se coloque por primera vez, y revisar en todo momento la necesidad de mantener el tratamiento y los criterios para su retirada para minimizar el tiempo de permanencia y disminuir el riesgo de las complicaciones.

Indicaciones

Las indicaciones para la colocación de una BCIA se pueden ordenar según sus efectos fisiológicos (cuadro A-2). Las BCIA confieren una descarga sistólica y aumentan la presión arterial en la diástole. Este incremento de la presión diastólica mejora el flujo sanguíneo coronario y determina un alivio eficaz e inmediato de la angina refractaria, proporciona respaldo a las intervenciones coronarias percutáneas de alto riesgo y alivia de manera pasajera las arritmias refractarias asociadas a la isquemia.[5]

Diseño

Los BCIA son dispositivos basados en un catéter, que disponen de un balón inflable montado en el extremo distal de un vástago rígido que facilita su inserción retrógrada desde la arteria femoral hasta la aorta ascendente. El puerto de inflado se conecta a la consola reguladora, que infla el balón con helio. Al efectuar la sincronización con la onda R del complejo QRS del electrocardiograma, la forma de la onda de presión o un disparo de la fibra óptica, el balón se infla durante la diástole y se desinfla durante la sístole. El marcador radiopaco del extremo distal del catéter permite la localización radioscópica durante la colocación y la confirmación de la posición. La luz central del catéter facilita su inserción inicial a través de una guía. Tras la inserción, esta luz permite monitorizar la presión arterial y facilita la sincronización temporal del dispositivo.

Aspectos técnicos de la inserción

El BCIA suele colocarse por vía percutánea a través de la arteria femoral primitiva. Antes de la inserción hay que realizar una exploración vascular minuciosa de los dos miembros inferiores y del brazo izquierdo. Se pueden insertar los catéteres sin vaina o a través de una vaina introductora. Se puede efectuar una angiografía previa para determinar si las arterias iliofemorales son lo suficientemente grandes para acomodar el catéter, la vaina, o ambos. La enfermedad ateroesclerótica grave o la tortuosidad de la arteria femoral primitiva, las arterias ilíacas o la aorta impiden, en ocasiones, la colocación del dispositivo. Una vez escogido el balón del tamaño adecuado según la constitución del paciente y preparado el dispositivo, se coloca el extremo distal del BCIA en la

porción proximal de la aorta descendente sobre la guía de alambre. La colocación se confirma mediante radioscopia; la punta de la bomba debe situarse aproximadamente a la altura de la carina y claramente por debajo del cayado (para no poner en peligro la arteria subclavia). Se retira la guía, se conecta el puerto de inflado del balón a la consola del BCIA y se comunica la luz central con el transductor de presión de la consola.

Sincronización temporal y formas de la onda

La inspección de la forma de la onda arterial, cuando el BCIA se ajusta para su inflado con latidos cardíacos alternativos (contrapulsación 1:2), permite evaluar su efecto sobre la descarga sistólica y el refuerzo diastólico (fig. A-5). Además, se pueden detectar problemas de sincronización y efectuar los ajustes pertinentes (figs. A-6 y A-7).



FIGURA A-5 Sincronización normal del balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA) con una contrapulsación 1:2. Se ilustran las presiones sistólica y telediastólica de la aorta con el primer latido sin soporte BCIA y, en consecuencia, no asistidas. Con el segundo latido, el balón se infla y aparece una muesca dicrótica y un aumento del pico de presión diastólica. Cuando se desinfla el balón se observan la presión telediastólica asistida y la presión sistólica asistida. Para confirmar que el BCIA proporciona el máximo beneficio hemodinámico, el incremento diastólico máximo debe ser mayor que la presión sistólica no asistida y las dos presiones asistidas deben ser inferiores a los valores no asistidos. *(Tomado de Trost JC, Hillis LD. Intra-aortic balloon counterpulsation.* Am J Cardiol *2006;97[9]:1391-1398.)*

Complicaciones

Las complicaciones del BCIA comprenden la disección o la laceración vascular, la isquemia del miembro, la embolización trombótica o de colesterol, la isquemia visceral o renal, las infecciones y el fracaso mecánico que exige la retirada quirúrgica del dispositivo. De acuerdo con un gran registro contemporáneo sobre BCIA, la tasa de mortalidad intrahospitalaria entre los receptores es del 22%, y la de complicaciones, del 10,3%. Las complicaciones se dan más entre pacientes con una enfermedad vascular periférica importante conocida, entre las mujeres y entre los ancianos.[3]

Pericardiocentesis

Indicaciones

El acceso percutáneo al espacio pericárdico permite tratar el taponamiento pericárdico, aporta datos diagnósticos para el estudio de los derrames y facilita el acceso al epicardio para mapeo y ablación electrofisiológicos.

Aspectos técnicos

Si se sospecha un taponamiento cardíaco y el paciente no corre riesgo de parada inminente, antes del drenaje se insertará un CAP para obtener medidas basales y confirmar tanto el diagnóstico como la respuesta a la extracción del líquido. La monitorización de la presión arterial también ayuda a cuantificar con exactitud el pulso paradójico y la respuesta al drenaje. La pericardiocentesis se puede efectuar con guía electrocardiográfica, ecocardiográfica y/o monitorización de presión. La coagulopatía constituye una contraindicación relativa de la técnica que, sin embargo, puede efectuarse a pesar de la anticoagulación terapéutica, en caso de necesidad.

Hay que preparar al paciente, colocar paños estériles y aplicar anestesia local; lo ideal es situar al paciente sobre una cuña almohadillada que proporcione una inclinación de 45° con el tórax para dirigir el derrame hacia el plano anterior. Las agujas deben tener un bisel corto para disminuir el riesgo de lesión del ventrículo derecho y, si la estabilidad clínica lo permite, se conectarán a puertos para la transducción de la presión pericárdica y para la evacuación del líquido hacia un recipiente de recogida y/o tubos de análisis.

El acceso suele ser subxifoideo con guía radioscópica o electrocardiográfica. En cualquiera de los casos, la aguja se inserta a una jeringa y ambos se dirigen, sin dejar de aspirar en todo momento y con un ligero ángulo con relación al hombro izquierdo, para detectar





FIGURA A-6 **A.** Onda de la presión arterial sistémica de un sujeto con un inflado demasiado temprano del balón, antes de que se cierre la válvula aórtica. Por eso, el ventrículo izquierdo se ve obligado a vaciar contra un balón inflado; el incremento correspondiente de la poscarga puede acentuar la demanda miocárdica de oxígeno y deteriorar la función sistólica. **B.** Onda de la presión arterial sistémica de un paciente con un inflado excesivamente tardío del balón, después del comienzo de la diástole, lo que minimiza el refuerzo de la presión diastólica. *(Tomado de Trost JC, Hillis LD. Intra-aortic balloon counterpulsation.* Am J Cardiol *2006;97[9]:1391-1398.)*

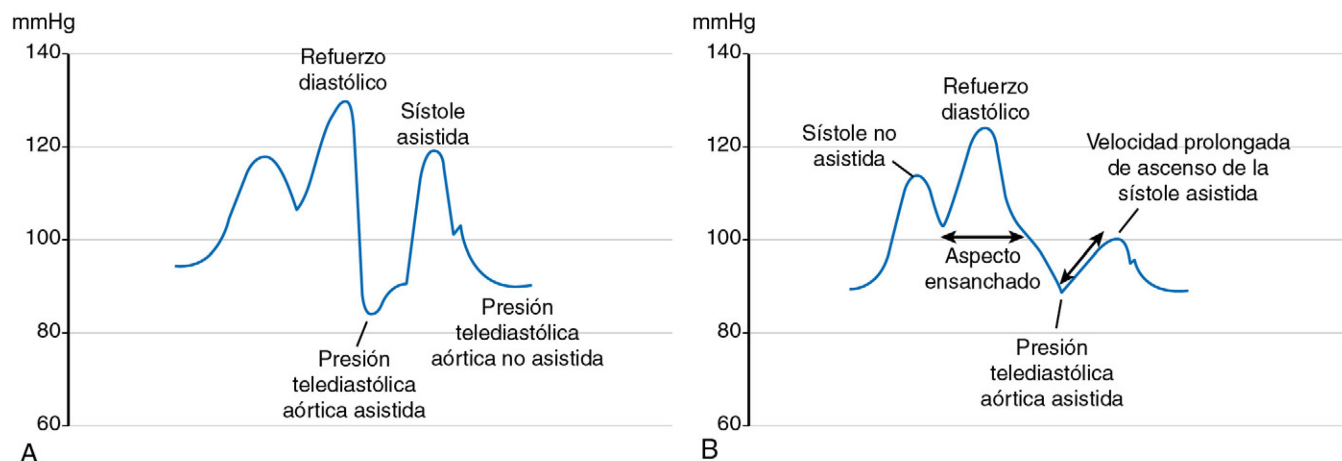


FIGURA A-7 **A.** Onda de la presión arterial sistémica de un paciente con un desinflado demasiado prematuro del balón, antes de que termine la diástole. Con ello se puede acortar el período de refuerzo de la presión diastólica. El descenso transitorio consiguiente de la presión aórtica fomenta un flujo arterial retrógrado desde las arterias carótida o coronaria, que probablemente induce isquemia cerebral o miocárdica. **B.** Onda de presión arterial sistémica de un sujeto con un desinflado demasiado tardío del balón, después de que finalice la diástole. Las consecuencias nocivas son las mismas que las del inflado prematuro del balón (aumento de la poscarga ventricular izquierda con el incremento consiguiente de la demanda miocárdica de oxígeno y un deterioro de la función sistólica). *(Tomado de Trost JC, Hillis LD. Intra-aortic balloon counterpulsation.* Am J Cardiol *2006;97[9]:1391-1398.)*

la entrada en el pericardio (que puede resultar suave). Si se cree que es más fácil acceder al derrame desde la punta, la aguja se dirigirá a lo largo del eje principal del ventrículo izquierdo y del tracto de salida del mismo. La aguja se inserta en el pericardio con presión negativa. Si se aspira líquido, se procederá a la transducción inmediata de la presión para confirmar que el extremo de la aguja se encuentra en el saco pericárdico y no en una cavidad cardíaca y confirmar su relación con la presión auricular derecha. Si se ha colocado una derivación electrocardiográfica (ECG), se puede detectar una corriente de lesión en la pantalla del ECG. En algunas ocasiones, como ocurre con los derrames hemorrágicos o cuando la forma de la onda de presión es atípica, para confirmar la posición se procede a la inyección suave de contraste (radiopaco en caso de radioscopia; suero salino agitado si se efectúa una guía electrocardiográfica). Luego, se introduce la guía y se observa su trayecto lateral y posterior hacia la aurícula izquierda; después, se coloca sobre la guía un catéter blando y se deja colocado para el drenaje continuo.

Cardioversión y desfibrilación eléctrica

La cardioversión eléctrica externa es muy útil para abortar arritmias auriculares y ventriculares en situaciones agudas y programadas.

Equipo

Existen varios modelos de desfibrilador y la mayoría de los actuales disponen de un modo de funcionamiento automático y otro manual. Los desfibriladores modernos emplean una energía *bifásica,* que interrumpe las arritmias auriculares y ventriculares con más facilidad y menos energía que las ondas *monofásicas*.[6-8] En la figura A-8 se muestra un desfibrilador típico para uso hospitalario. Entre los controles esenciales, compartidos por los distintos modelos, se encuentran las opciones de sincronización, la selección y ganancia de los electrodos de ECG, la energía de la descarga y los parámetros para la estimulación transcutánea.

Ajuste y preparación del paciente

Para dirigir la desfibrilación se colocan almohadillas adhesivas especializadas con electrodos de desfibrilación o palas de mano. Cuando la descarga es programada, se debe afeitar y secar el tórax del paciente; hay que anotar cualquier herida o erupción cutánea previa antes de aplicar el gel conductor. Las almohadillas se colocan con una alineación apicoposterior o anterolateral (fig. A-9). La alineación anteroposterior puede resultar más eficaz para la conversión de las arritmias auriculares, ya que es más fácil que la onda desfibriladora atraviese las aurículas con esta configuración.[9,10] Cuando se usan almohadillas, se aplicará una presión adicional con la pala (o se retirarán las almohadillas y se utilizarán solo las palas) para que aumente la eficacia de la desfibrilación.[11] Hay que sedar antes de la cardioversión a los enfermos estables o conscientes y disponer de inmediato el equipo para el manejo de la vía aérea o la corrección de cualquier arritmia inesperada.



FIGURA A-8 Desfibrilador externo característico de uso hospitalario. Los modelos varían ligeramente, pero las características esenciales (aquí mostradas) son los controles para seleccionar la energía, la sincronización, la carga y la descarga y las funciones de estimulación.

Consideraciones técnicas

Una vez preparado el paciente, se sincronizará el dispositivo con la onda R para la cardioversión; para la desfibrilación se dejará el dispositivo en el modo asíncrono. Entonces, se cargará el desfibrilador hasta la energía seleccionada, y el operador principal se asegurará de que nadie toque directamente al paciente. Los protocolos de desfibrilación bifásica para las arritmias ventriculares comienzan con 150 J y aumentan hasta 200 J, 300 J o 360 J si la desfibrilación inicial no surte efecto.[12] No obstante, en las arritmias más organizadas, como el aleteo auricular o la taquicardia

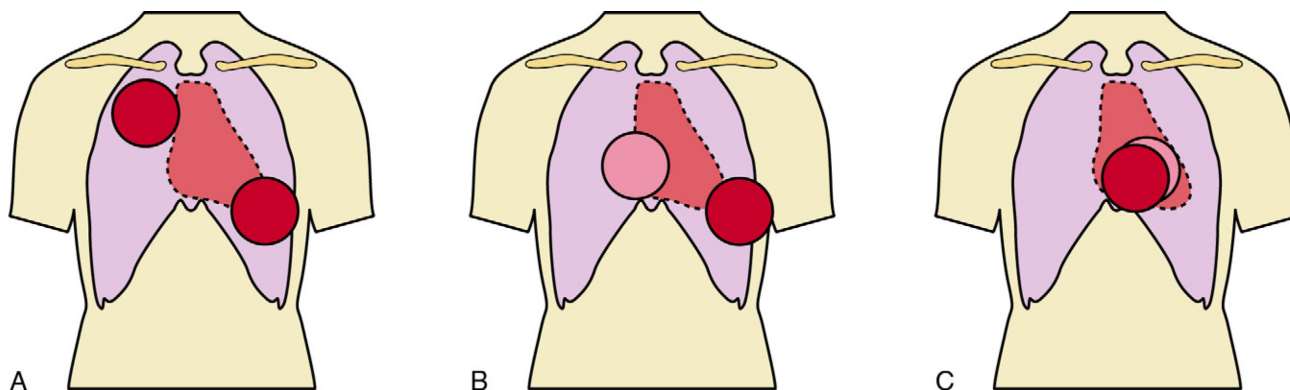


FIGURA A-9 Colocación del desfibrilador externo. La colocación de las almohadillas o palas del desfibrilador externo en las posiciones anterior y lateral **(A),** apical y posterior **(B)** y anterior y posterior **(C).** *(Modificado de Kerber RE; Electrical treatment of cardiac arrhythmias: defibrillation and cardioversion.* Ann Emerg Med *1993;22: 296-301.)*

ventricular monomorfa, las desfibrilaciones con una energía más baja (50 a 100 J) también dan resultado.

Marcapasos permanentes

Los marcapasos (MP) y los desfibriladores automáticos implantables (DAI) constan de un generador de impulsos y de electrodos (cables). Estos dispositivos pueden ser de una cámara, doble cámara o biventriculares. En la figura A-10 se muestra el aspecto de un MP o DAI característico en una radiografía de tórax.

Electrodos

Se comercializan diversos electrodos de estimulación, que varían en relación con el mecanismo de fijación (activo o pasivo), el tipo de aislamiento, la configuración (unipolar o bipolar) y el tipo de conector (tabla A-2). La *impedancia del electrodo* sirve de medida de la integridad. Una impedancia baja puede deberse a un defecto de aislamiento, mientras que una impedancia alta puede indicar una fractura del cable.

Conceptos básicos sobre estimulación

El *umbral de estimulación* es el estímulo eléctrico mínimo que se requiere para estimular de manera uniforme el corazón fuera del período refractario. El umbral se puede describir por la curva de potencia-duración (fig. A-11), que representa la amplitud (medida en voltios) frente a la anchura del impulso (medida en milisegundos). Los valores situados sobre la curva o encima de ella facilitan la captura del estímulo. La estimulación con una energía inferior al umbral determina un *fallo de captura* (fig. A-12). El fallo de captura debe diferenciarse del *fallo de salida* (como el que ocurre cuando se agota la batería del generador), porque en este último no se produce el artefacto de estimulación.

La *detección* es la capacidad del MP para detectar el ritmo intrínseco del corazón. La *amplitud intrínseca* se refiere a la magnitud (medida en minivoltios) de la señal eléctrica detectada de la aurícula o del ventrículo. La *sensibilidad* es un ajuste programable, por encima del cual las señales eléctricas se interpretarán como de origen cardíaco y se despreciarán las señales eléctricas situadas por debajo. La *infradetección* es el fallo del MP para detectar una señal eléctrica cardíaca intrínseca (fig. A-13, *A*). La *sobredetección* es la detección de una señal inapropiada (sea fisiológica o no fisiológica) (fig. A-13, *B*). En el cuadro A-3 se enumeran algunas fuentes de posible interferencia electromecánica causantes de sobredetección. La colocación de un imán sobre el MP impide la detección y transforma el modo de estimulación hacia DOO o VOO, lo que da lugar a una estimulación asíncrona continua. Sin embargo, la colocación de imanes sobre los DAI no suele afectar las funciones de *estimulación*.

Consideraciones para la programación del marcapasos

MODO

El modo programable de estimulación determina en qué cavidades estimula y detecta el MP y de qué forma responde a las señales detectadas (tabla A-3).[13] En la figura A-14 se muestran algunos ejemplos del posible aspecto del ECG con una estimulación bicameral correcta. El tratamiento de resincronización cardíaca se asocia a un aspecto característico del ECG, que puede diferenciarse de la estimulación en la punta del ventrículo derecho (VD) o únicamente en el ventrículo izquierdo (VI), rasgo que puede ayudar a solucionar una posible migración del electrodo o el fallo de la salida del estímulo (fig. A-15).

ESTIMULACIÓN SEGÚN LA FRECUENCIA

La estimulación según la frecuencia está concebida para incrementar la frecuencia cardíaca de manera proporcional al aumento de la demanda metabólica y ayuda a los pacientes a alcanzar frecuencias cardíacas más fisiológicas. Existen diversos sensores para detectar los incrementos de la demanda metabólica (tabla A-4).

Seudofallo del marcapasos

Algunas opciones de programación pueden hacer que se produzca una avería del MP, como un fallo de captura o un fallo para la estimulación con la frecuencia programada (tabla A-5).

Marcapasos temporales

La estimulación transvenosa o transcutánea temporal facilita el tratamiento definitivo de la bradicardia sintomática y también está indicada para algunos pacientes con alto riesgo de bloqueo cardíaco (p. ej., los sometidos a intervenciones de alto riesgo como la ablación septal con alcohol o la implantación percutánea de una válvula aórtica).

Indicaciones

Los estudios observacionales y la experiencia clínica proporcionan datos para las guías actuales de uso de la estimulación temporal en el seno de los síndromes coronarios agudos (fig. A-16). Entre las indicaciones se encuentran la bradicardia inestable sin respuesta a la atropina o a los preparados cronótropos positivos, el bloqueo auriculoventricular de alto grado o completo, y determinados defectos de la conducción intraventricular. Los riesgos de la colocación de una guía transvenosa temporal deben sopesarse, en estos casos, frente a los riesgos del acceso vascular de pacientes que, de manera característica, reciben medicación antiagregante y anticoagulante diversa. La estimulación transcutánea es un tratamiento urgente que debe contemplarse como puente hacia una modalidad más definitiva.

El texto continúa en la pág. 758



FIGURA A-10 Aspecto radiológico de un marcapasos y un desfibrilador automático implantable (DAI) convencionales. **A.** Marcapasos unicameral. **B.** Marcapasos bicameral. **C.** Marcapasos biventricular. **D.** DAI unicameral. **E.** DAI bicameral. **F.** DAI biventricular. Los sistemas unicamerales constan de un electrodo ventricular derecho *(cabeza de flecha blanca)*. Los sistemas bicamerales tienen un electrodo auricular derecho *(cabeza de flecha negra)* y otro ventricular derecho, mientras que los biventriculares cuentan con un tercer electrodo en el seno coronario *(flecha negra)*.

TABLA A-2 Características del electrodo estimulante

CARACTERÍSTICA	COMENTARIO
Mecanismo de fijación	
Fijación transvenosa pasiva	Las púas se alojan en las trabéculas; umbral de estimulación más bajo, frecuencia de aflojamiento más alta
Fijación transvenosa activa	La hélice o el tornillo se extienden hasta el tejido endocárdico para afianzar el electrodo; umbrales de estimulación más altos, tasa de aflojamiento más baja
Epicárdico	Implantación quirúrgica en la cara externa del corazón. Umbrales de estimulación característicamente más altos. Se puede aplicar a pacientes con válvula tricúspide mecánica, acceso difícil al seno coronario que requiere estimulación ventricular izquierda o indicación de marcapasos en casos con cirugía cardíaca concomitante
Aislamiento	
Poliuretano	Más fácil de pasar, más rígido, menos duradero, más fino
Silicona	Mayor coeficiente de fricción, por lo que se desliza peor, es menos rígido pero más duradero y grueso
Configuración	
Unipolar	Detección y estimulación entre la punta del electrodo (electrodo distal) y el generador de impulsos del marcapasos; «antena» más grande y, en consecuencia, más tendencia a la sobredetección
Bipolar	Detección y estimulación entre los dos electrodos, separados varios milímetros (proximal y distal) y situados en un mismo cable; «antena» más pequeña y, por tanto, menos tendencia a la sobredetección

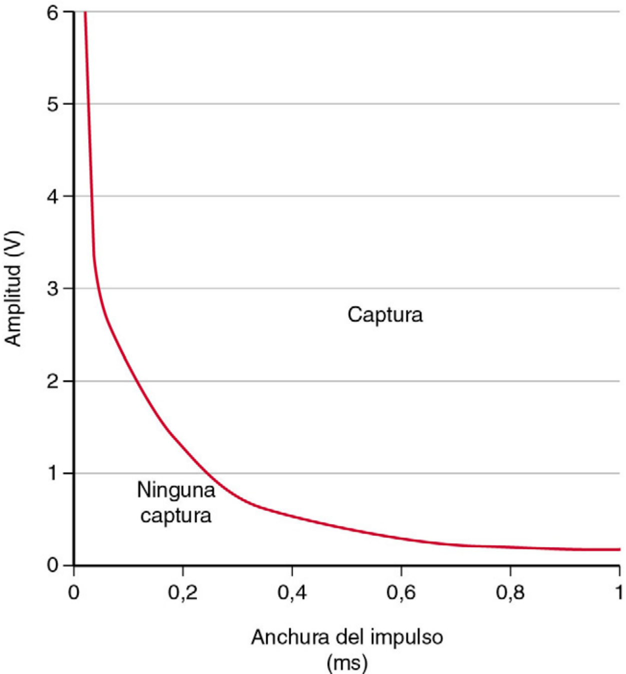


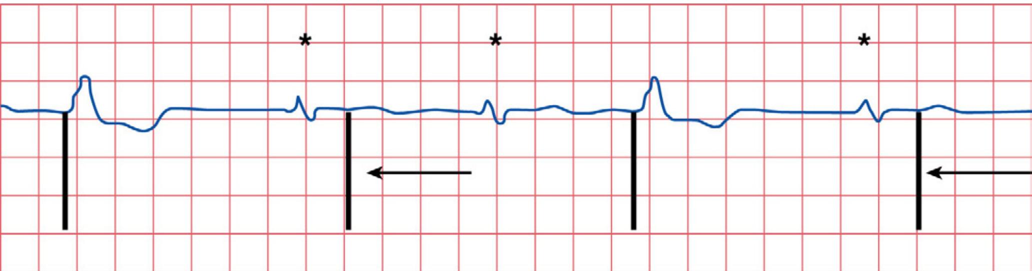
FIGURA A-11 La curva potencia-duración describe la relación entre la amplitud y la anchura del impulso. Los valores situados sobre la curva por encima determinan la captura. Los valores inferiores a la curva dan un fallo de captura.

Cuadro A-3 Fuentes de interferencia electromagnética

Electrocauterio
Desfibrilación transtorácica
Litotricia
Radioterapia
Ablación con radiofrecuencia
Resonancia magnética
Teléfonos móviles (celulares)
Seguridad en los aeropuertos
Dispositivos antirrobo
Imanes



FIGURA A-12 Ejemplo de fallo de captura intermitente. Las espigas del marcapasos aparecen de manera constante en el trazado, pero uno de cada dos latidos no determina la despolarización del ventrículo. Esto puede atribuirse a un umbral de estimulación elevado, una salida baja programada en el marcapasos, una batería agotada del generador, una anomalía del electrodo o un período refractario prolongado.



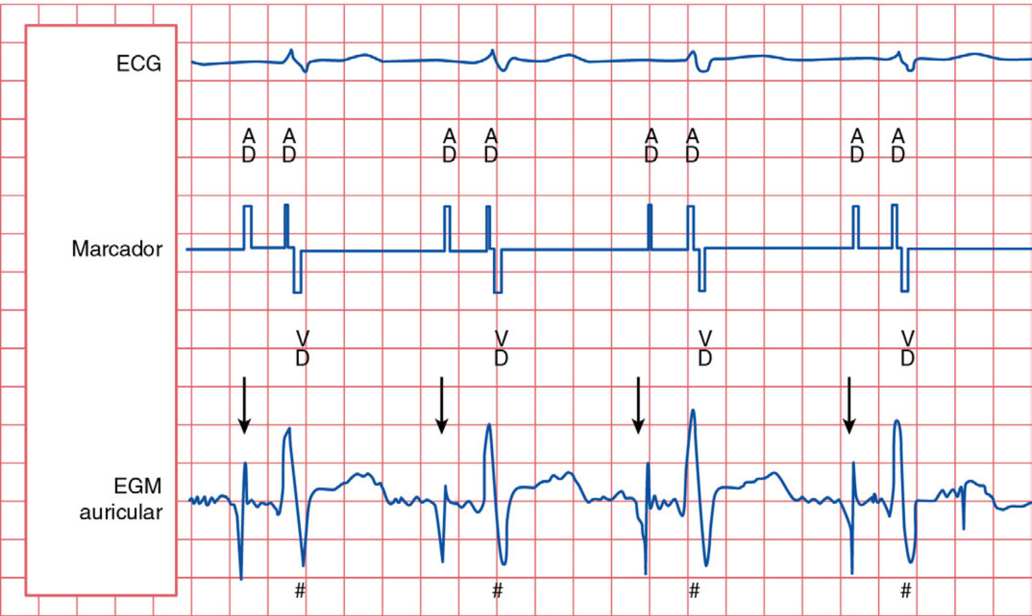


FIGURA A-13 **A.** Infradetección del complejo QRS. Los complejos QRS primero y cuarto son latidos ventriculares estimulados. Los complejos QRS nativos *(asteriscos)* no se detectan, sin embargo, de forma correcta, con lo que se produce un fallo en la inhibición del estímulo. En consecuencia, aparecen espigas inapropiadas de estimulación ventricular *(flechas a la izquierda)*. Como estas se dan en el período ventricular refractario, se produce un fallo de captura. El problema se solucionó reprogramando el marcapasos con un ajuste más sensible. No se elevó el umbral de estimulación. **B.** Sobredetección auricular. El electrograma *(EGM)* auricular obtenido durante la interrogación sistemática del marcapasos revela la detección de la señal auricular intrínseca *(flechas inferiores)* y una sobredetección de la señal ventricular más allá del campo *(símbolos de almohadilla)*. Así lo confirmó el canal marcador. *AD,* episodio auricular detectado; *ECG,* electrocardiograma; *VD,* episodio ventricular detectado.



TABLA A-3 **Código genérico revisado de NASPE/BPEG para la estimulación antibradicardia, adaptada a la frecuencia y multilocal***

POSICIÓN I CÁMARA ESTIMULADA	POSICIÓN II CÁMARA DETECTADA	POSICIÓN III CÁMARA DETECTADA	POSICIÓN IV MODULACIÓN DE LA FRECUENCIA	POSICIÓN V ESTIMULACIÓN MULTILOCAL
0 = Ninguno	0 = Ninguno	0 = Ninguno	0 = Ninguno	0 = Ninguno
A = Aurícula	A = Aurícula	A = Aurícula	A = Aurícula	A = Aurícula
V = Ventrículo	V = Ventrículo	V = Ventrículo	V = Ventrículo	V = Ventrículo
D = Dual (A + V)	D = Dual (A + V)	D = Dual (A + V)	D = Dual (A + V)	D = Dual (A + V)
S = Único (A o V)	S = Único (A o V)	S = Único (A o V)	S = Único (A o V)	S = Único (A o V)

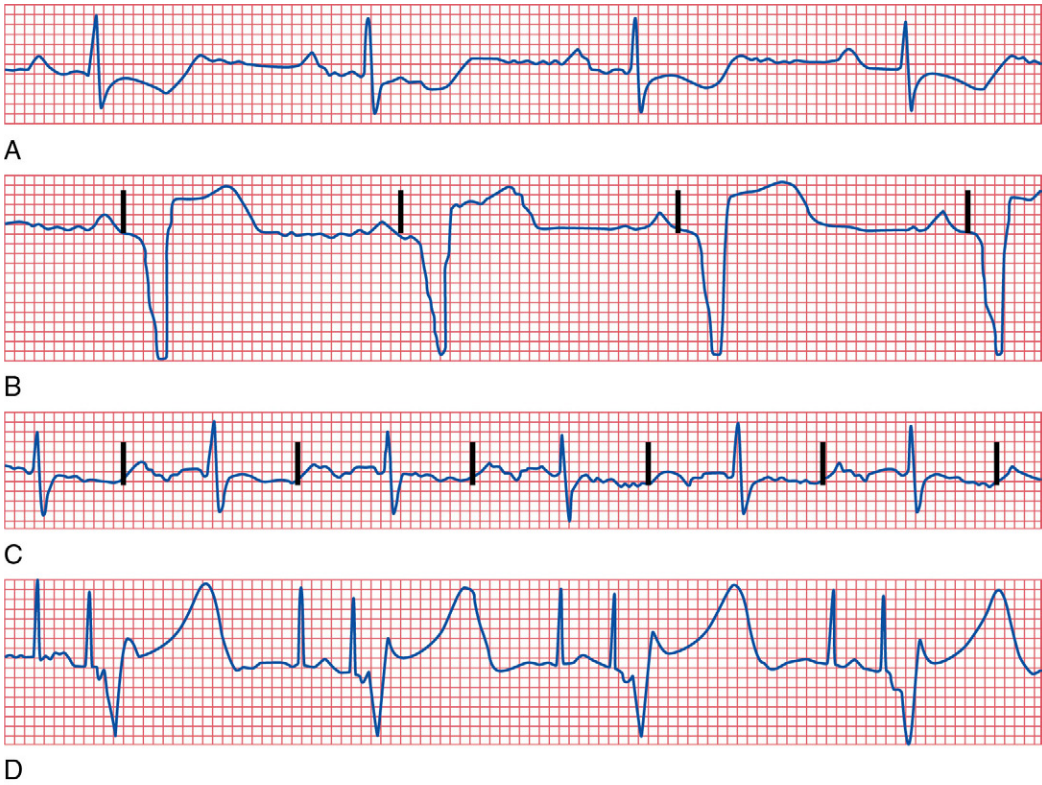
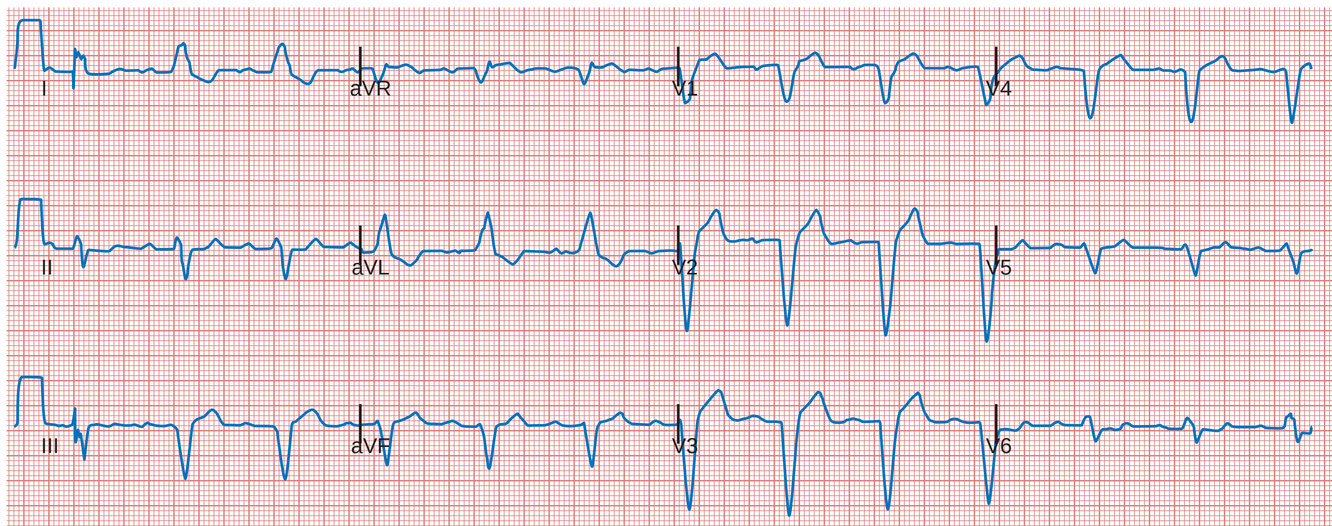
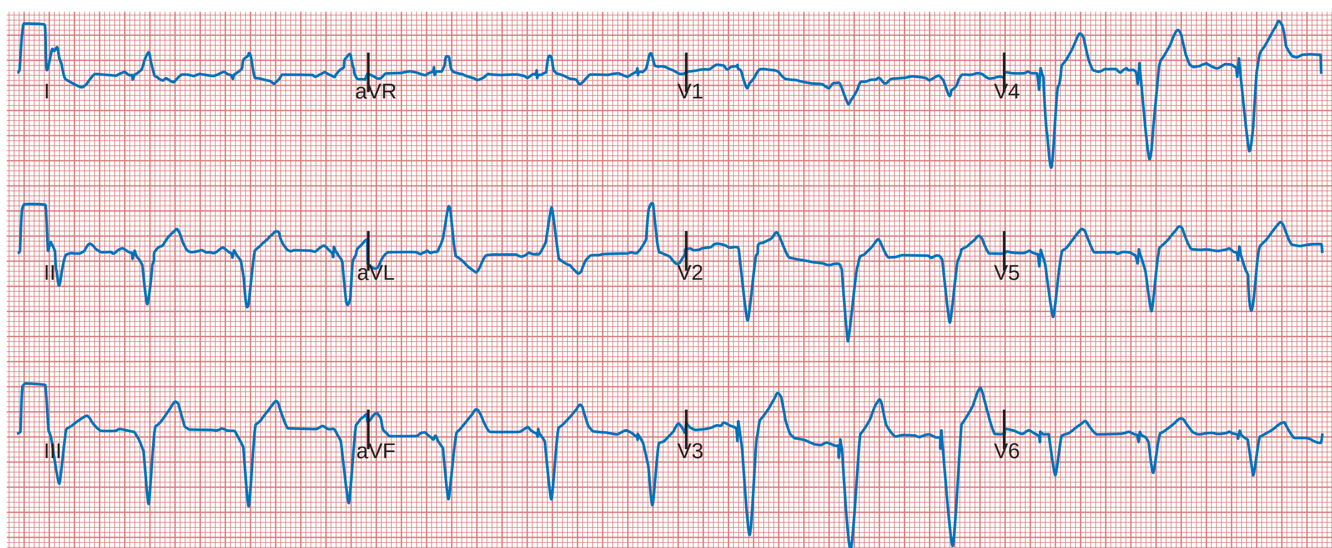


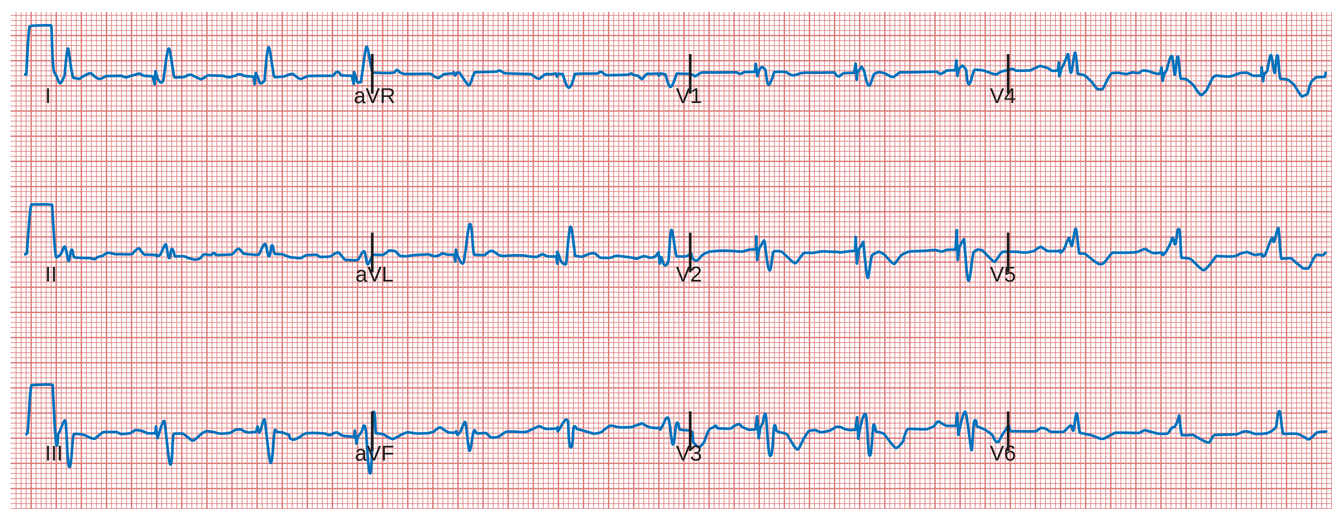
FIGURA A-14 Ejemplos del aspecto electrocardiográfico potencial de una estimulación bicameral correcta. **A.** Ritmo sinusal sin estimulación. **B.** Ritmo sinusal con estimulación ventricular. **C.** Estimulación auricular con un estado auriculoventricular intacto. **D.** Estimulación bicameral.



A



B



C

FIGURA A-15 Aspecto electrocardiográfico del bloqueo intrínseco de rama izquierda **(A),** la estimulación de la punta ventricular derecha **(B),** la estimulación ventricular izquierda **(C)** y la estimulación biventricular **(D).**



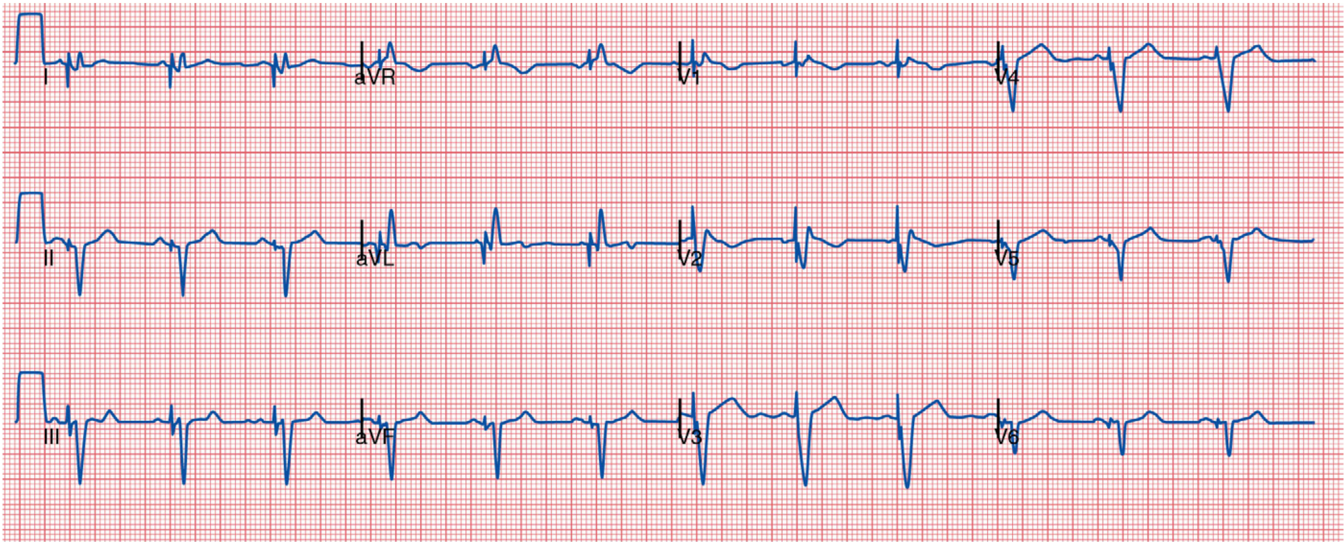


FIGURA A-15 *(cont.)* Obsérvese que la estimulación biventricular estrecha considerablemente el QRS con un patrón de seudobloqueo de rama derecha y deflexiones negativas iniciales en las derivaciones I y aVL, que se muestran más pronunciadas con la estimulación exclusiva del ventrículo izquierdo. El eje en el plano frontal pasa de una desviación a la izquierda en condiciones basales y con la estimulación de la punta del ventrículo derecho a un eje derecho con la estimulación ventricular izquierda y en sentido noroeste con la biventricular (onda R monofásica en aVR frente a QS en aVR con la estimulación ventricular izquierda).

TABLA A-4 Sensores para la estimulación con respuesta a la frecuencia

TIPO DE SENSOR	DESCRIPCIÓN	COMENTARIOS
Sensor de movimiento/actividad Ejemplo: cristal piezoeléctrico	Detecta el movimiento físico; el sensor incrementa la frecuencia según el grado de actividad La fuerza mecánica induce un cambio en el cristal	Respuesta inmediata al ejercicio, pero no adecuada a otros estímulos fisiológicos, como el estrés Se puede activar con estructuras estimulantes no fisiológicas que generan voltaje (p. ej., vibración al montar en un vehículo)
Acelerómetro	Transforma el cambio de la velocidad anteroposterior en una señal eléctrica	No siempre proporciona una respuesta adecuada a las actividades sin un desplazamiento anteroposterior (p. ej., levantamiento de peso)
Ventilación por minuto	Mide el cambio de la impedancia eléctrica en el tórax como marcador indirecto de la frecuencia respiratoria	Buena correlación con la carga metabólica; no responde al comienzo del ejercicio con la misma rapidez que los sensores de movimiento/actividad
Sensores fisiológicos Ejemplo: duración de QT	Evalúa una medición fisiológica verdadera Medida desde el comienzo de QRS hasta el final de la onda T	Rara vez, sensor único para la estimulación con respuesta de la frecuencia; exactitud variable Intervalo afectado por el tono vegetativo de la frecuencia cardíaca; buena medida con adaptación a la frecuencia; no responde bien al ejercicio

TABLA A-5 Causas de la seudoavería del marcapasos

CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN
Conmutación de modo	El aparato conmuta del modo de rastreo (p. ej., DDD) al modo sin rastreo (p. ej., DDI) en respuesta a una arritmia auricular sostenida. La frecuencia de estimulación para la conmutación de modo se puede programar por separado o puede constituir el límite inferior de frecuencia del marcapasos
Histéresis	Permite que la frecuencia caiga por debajo de la frecuencia inferior programada del marcapasos tras un latido intrínseco
Respuesta a la caída de frecuencia	Proporciona un estímulo con una frecuencia alta programada (p. ej., 100 lpm) durante un tiempo limitado en respuesta a una caída de la frecuencia cardíaca. Se aplica a pacientes con síndrome neurocardiógeno
Estimulación con respuesta de la frecuencia	Aumento de la frecuencia cardíaca en respuesta a la actividad
Modo de sueño	Facilita la programación de una frecuencia inferior diferente al acostarse para minimizar la estimulación y conservar la batería
Verificación del umbral	Característica automática para verificar el umbral, habitualmente durante el sueño. Puede asemejarse al fallo de captura

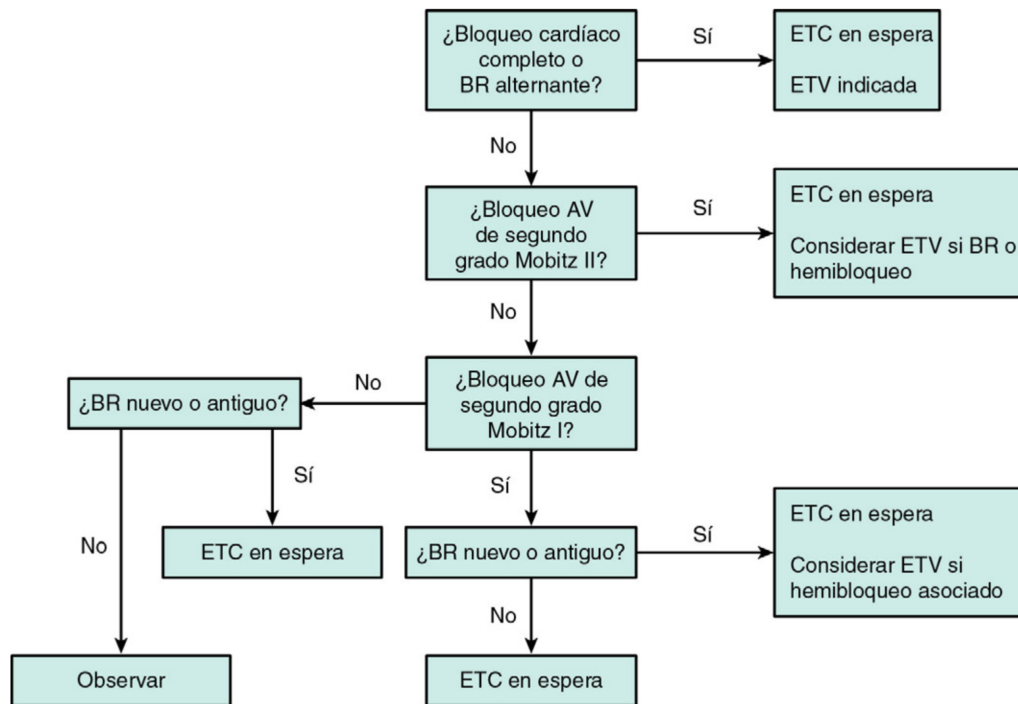


FIGURA A-16 Algoritmo para considerar la estimulación transcutánea *(ETC)* o transvenosa *(ETV)* en diferentes defectos de la conducción auriculoventricular *(AV)* o bloqueo de rama *(BR)*. *(Modificado de Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction].* Circulation *2004;110[9]:e82-e292.)*

Las indicaciones fuera de los síndromes isquémicos agudos son la bradicardia sintomática irreversible; la sobreestimulación de las arritmias ventriculares, sobre todo de la taquicardia ventricular polimorfa *(torsades de pointes)*, y el soporte en intervenciones con una tasa elevada de bloqueo cardíaco completo adquirido.

Colocación

La colocación del cable transvenoso temporal, con un balón en su punta, se parece a la del CAP y se puede efectuar sin radioscopia, si el enfermo no muestra ninguna de las contraindicaciones pertinentes señaladas en el cuadro A-1. Lo ideal es que la vaina contenga un mecanismo de bloqueo en el cono, para que el cable transitorio no emigre, una vez colocado, y ha de contener un manguito estéril que cubra el cable expuesto. Una vez introducido el cable transitorio por la vaina, se infla el balón y se activa la función estimuladora. De esta manera, se puede reconocer su avance a través de la aurícula derecha hasta el ventrículo derecho, a través de la captura correspondiente y el vector del complejo QRS es estimulado, lo que refleja, en principio, una colocación estable en la punta del ventrículo derecho (con bloqueo de rama izquierda [BRI] y eje superior) o en el tracto de salida (BRI, eje inferior). Los MP temporales disponen de controles digitales o analógicos para modular la salida, el modo de estimulación, la frecuencia y la sensibilidad.

Si se identifica un lugar con un complejo estimulado satisfactorio, se reduce el estímulo de salida hasta que se identifique el umbral. Se considera seguro un umbral estimulador bastante inferior a 5 mA, a sabiendas de que dicho umbral puede verse modificado por las alteraciones metabólicas y otras características de la enfermedad crítica. Es posible verificar la sensibilidad, dependiendo del ritmo de base del paciente, y confirmar la posición estable inicial. Hay que obtener una radiografía de tórax para confirmar la ausencia de complicaciones relacionadas con el acceso vascular o la posición del cable.

La inserción transvenosa temporal del cable estimulador también se puede efectuar rápidamente con guía radioscópica empleando un catéter con un balón en la punta o un catéter de estimulación multipolar de electrofisiología, que puede alcanzar una posición más estable para la estimulación o colocarse en el seno coronario.

La estimulación transcutánea se realiza con un desfibrilador externo, como se ha descrito anteriormente. Los modos programables son la frecuencia de estimulación y el voltaje de salida (medido en miliamperios). La captura eléctrica (por telemetría o ECG) debe confirmarse mediante la palpación del pulso, ya que puede resultar difícil la captura miocárdica adecuada, sobre todo por los enfermos inestables o con alteraciones electrolíticas o del pH. La estimulación transcutánea resulta dolorosa y hay que sedar profundamente a los enfermos conscientes.

Complicaciones y solución de problemas

La estimulación temporal (bien transcutánea o transvenosa) puede suprimir un ritmo de escape del enfermo. Por eso, una vez decidida la estimulación, es imprescindible detectar y solucionar de inmediato cualquier posible avería. Aparte de las complicaciones relacionadas con el acceso vascular y el traumatismo causado por el propio cable estimulador, los problemas de los MP temporales son el fallo de estimulación (no se ven espigas del MP en la telemetría), el fallo de captura (se ven espigas sin un complejo QRS) o el fallo de detección (las espigas aparecen sobre o alrededor de los complejos QRS nativos). El fallo de estimulación exige una confirmación inmediata de que las conexiones y la batería se encuentran intactas y puede obligar a la sustitución empírica de esta última. El fallo de captura obliga a una verificación formal del umbral y a realizar una radiografía de tórax para descartar la migración del cable, incluida la posible perforación cardíaca, que a veces resulta clínicamente sutil. La infradetección o sobredetección suelen corregirse ajustando la sensibilidad del MP.

Desfibriladores automáticos implantables

Como los MP, los DAI pueden actuar sobre una cavidad, dos cavidades o ambos ventrículos. En la radiografía, el DAI se diferencia del MP por la presencia de una o dos bobinas de descarga (v. fig. A-10). Los generadores de los DAI constan de una batería, un condensador, el circuito y la «carcasa».

Tratamientos programados de las arritmias ventriculares

Los DAI monitorizan de forma continua la frecuencia cardíaca del paciente. Si se cumple el criterio preespecificado y programable de detección, el dispositivo aplica el tratamiento para restablecer el ritmo del paciente a la normalidad. Los tratamientos se programan según la frecuencia cardíaca o las «zonas». Cada zona es programable y especifica el intervalo de frecuencia cardíaca y la duración de la arritmia que se requieren antes de declararla presente e iniciar el tratamiento.

Los DAI pueden proporcionar dos tipos de tratamiento para interrumpir las arritmias ventriculares: tratamientos de alto voltaje (es decir, descargas) o estimulación antitaquicárdica (EAT). Las descargas de alto voltaje (de ordinario, de 30 a 40 J como máximo) suelen liberarse desde el DAI y la bobina de la vena cava superior hasta la bobina del ventrículo derecho, aunque se pueden utilizar otras configuraciones distintas (fig. A-17). Como sucede con los desfibriladores externos modernos, los implantables proporcionan descargas bifásicas (el flujo de la energía invierte su dirección durante la descarga), que resultan más eficientes que las monofásicas de los dispositivos más antiguos. Algunos aparatos también permiten programar la inclinación (caída del voltaje durante la descarga); los valores más frecuentes corresponden al 50 y el 65%. La estimulación antitaquicárdica sirve para abortar una taquicardia ventricular sin dolor; en general, se aplican 6 a 10 latidos estimulados con una frecuencia ligeramente mayor que la taquicárdica. La EAT permite interrumpir incluso taquicardias ventriculares rápidas hasta en un 80% de las ocasiones.[14] En la tabla A-6 se ofrece un ejemplo característico de zonas y tratamientos programados del DAI.

El umbral de desfibrilación (UDF) o límite superior de vulnerabilidad (LSV) suele examinarse en el momento de la implantación y, en casos selectos, durante el seguimiento. Este valor es la cantidad de energía que se precisa para cortar la fibrilación ventricular y restablecer el ritmo sinusal. La salida máxima del dispositivo debe corresponder a 7-10 J por encima del UDF o del LSV para efectuar una desfibrilación fiable en clínica.[15] Algunos medicamentos modifican el UDF, sobre todo los antiarrítmicos (tabla A-7).

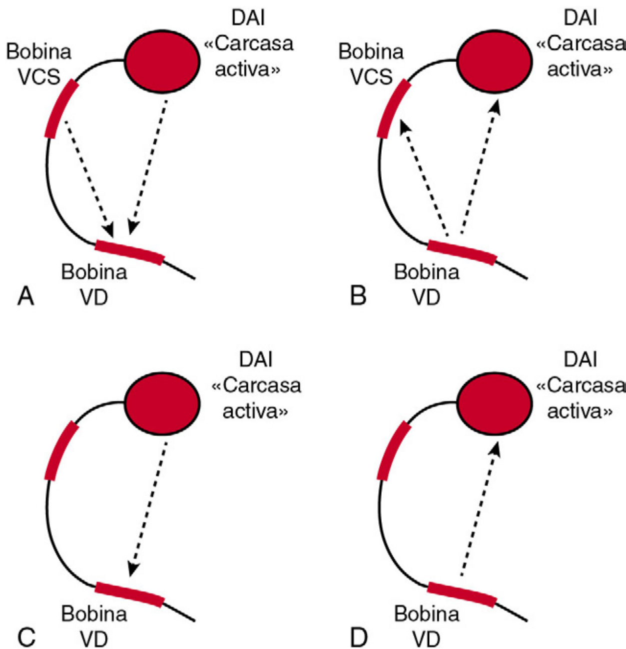


FIGURA A-17 Diversas configuraciones del circuito de descarga. Los electrodos del desfibrilador automático implantable *(DAI)* transvenosos pueden ser una bobina dual (6A y 6B) o única (6C y 6D). En el caso de las bobinas duales, la energía se suministra desde **(A)** el DAI *(«Carcasa activa»)* y la bobina de la vena cava superior *(VCS)* hasta la bobina del ventrículo derecho *(VD)* (polaridad «inicial» o «AX a B»); o **(B)** desde la bobina VD hasta la bobina VCS y DAI (polaridad «invertida» o «B a AX»). En el caso de las bobinas únicas, la energía se suministra desde **(C)** el DAI hasta la bobina VD (polaridad «inicial» o «A a B») o **(D)** desde la bobina VD hasta DAI (polaridad «invertida» o «B a A»). Los sistemas de doble bobina poseen umbrales de desfibrilación (UDF) de 5 a 7 J más bajos, por término medio, que los de bobina única. El UDF medio es aproximadamente igual con la polaridad estándar o invertida, pero puede variar en 5 a 7 J si se cambia la polaridad en un caso concreto. A veces, se observa un sistema epicárdico, en cuyo caso, la energía liberada se sitúa entre los dos parches epicárdicos colocados en el quirófano o entre el parche epicárdico y la carcasa activa (no se muestra).

Utilización del imán

Todos los DAI modernos son, además, MP y, como tales, pueden tratar las taquiarritmias y también las bradiarritmias. Los DAI se diferencian, sin embargo, de los MP en su respuesta a la aplicación del imán. Aunque el MP revierta la estimulación asíncrona en presencia del imán, no sucede lo mismo con los DAI. Los imanes desactivan la detección taquiarrítmica de la mayoría de los DAI cuando se coloca directamente el imán sobre el aparato. La retirada del imán restablece el funcionamiento normal del dispositivo.

Descargas inapropiadas

La descarga inapropiada es la que se aplica a un paciente por un motivo diferente a una arritmia ventricular sostenida. Las frecuencias cardíacas rápidas, que no se originan en el ventrículo (taquicardia sinusal o

TABLA A-6 Programación característica del desfibrilador automático implantable

	ZONA TV	ZONA FV
Frecuencia cardíaca	170-200 lpm	> 200 lpm
Duración del ciclo	300-350 ms	< 300 ms
Duración de la detección	16 intervalos	2 s
Tratamiento 1	Estimulación en salvas	24 J
Tratamiento 2	24 J	35 J
Tratamiento 3	35 J	35 J
Tratamiento 4	35 J	35 J
Tratamiento 5	35 J	35 J

Ejemplo de la programación característica de un desfibrilador automático implantable para la detección y el tratamiento de las taquiarritmias. La zona TV se programa para responder a las arritmias en el intervalo de 170-200 lpm (duración del ciclo: 300 a 350 ms). En este caso, si los 16 intervalos se encuentran en el intervalo programado de TV, el dispositivo comienza a aplicar el tratamiento. La estimulación antitaquicárdica se intenta en primer lugar. Si persiste la arritmia, se liberan una serie de descargas y el aparato se abstiene automáticamente de nuevos tratamientos si el ritmo cae por debajo de la frecuencia de corte. Si la frecuencia cardíaca es > 200 lpm durante 2 s, se aplican los tratamientos de FV. La primera descarga programada suele situarse 10 J por encima del umbral de desfibrilación y el resto de los tratamientos se programan para la salida máxima.
FV, fibrilación ventricular; *TV,* taquicardia ventricular.

TABLA A-7 Medicación que puede modificar el umbral de desfibrilación

MEDICACIÓN	EFECTO SOBRE EL UDF
Amiodarona	Aumento
Disopiramida	Aumento
Flecainida	Aumento
Lidocaína	Aumento
Mexiletina	Aumento
NAPA	Disminución
Procainamida	Varía
Propafenona	Varía
Sotalol	Disminución
Verapamilo	Aumento

*NAPA, N-*acetilprocainamida.

TABLA A-8 Discriminadores de arritmias

DISCRIMINADOR	MECANISMO	IMPLICACIONES CLÍNICAS
Estabilidad	Mide la variación de un latido a otro en la duración del ciclo arrítmico. Se abstiene del tratamiento de los ritmos irregulares	Eficaz para discriminar la taquicardia ventricular (en general, muy irregular) de la fibrilación auricular rápida (en general, irregular)
Comienzo	Mide la rapidez con que comienza la arritmia. Se abstiene del tratamiento, salvo que la arritmia tenga un inicio repentino	Eficaz para discriminar la taquicardia sinusal de la ventricular. La taquicardia ventricular suele comenzar bruscamente, mientras que la sinusal lo hace de manera más gradual
Morfología	Comparada la configuración de QRS durante la arritmia con la configuración basal. Se abstiene del tratamiento si el QRS durante la arritmia se parece al basal	Ayuda a evitar descargas inapropiadas frente a arritmias supraventriculares

fibrilación auricular con una respuesta ventricular rápida) motivan descargas del DAI en un 12% de los enfermos. El ruido ambiental o «ruido» causado por una anomalía del electrodo (quiebra del aislamiento o fractura del electrodo) también puede motivar descargas inapropiadas. La mayoría de los DAI cuentan con modelos programables que reducen la posibilidad de que el enfermo reciba una descarga inapropiada (tabla A-8).

Seguimiento de rutina

Los pacientes con DAI precisan un seguimiento ambulatorio de rutina cada 3 a 6 meses. En cada visita se interroga el dispositivo para averiguar si ha ocurrido alguna arritmia importante en el intervalo desde la última revisión. Otros parámetros que se verifican por sistema son el voltaje de la batería, el tiempo de carga completa (6 a 10 s de los dispositivos nuevos, 12 a 18 s de los dispositivos con una fecha próxima de cambio programado), el umbral de estimulación, la amplitud intrínseca y la impedancia del cable. Además, los enfermos envían sistemáticamente al fabricante, a través de transmisiones programadas desde su domicilio, los datos básicos del MP o DAI. Se generan así informes que los cuidadores pueden descargar. Estas transmisiones se suelen sumar a las citas en la consulta, pero también se pueden efectuar previa petición si el enfermo manifiesta síntomas indicativos de un problema del dispositivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005;294:1664-1670.
2. Harvey S, Harrison DA, Singer M, et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:472-477.
3. Ferguson JJ, 3rd, Cohen M, Freedman RJ Jr, et al. The current practice of intra-aortic balloon counterpulsation: results from the benchmark registry. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1456-1462.
4. Lewis PA, Mullany DV, Townsend S, et al. Trends in intra-aortic balloon counterpulsation: comparison of a 669 record Australian dataset with the multinational Benchmark Counterpulsation Outcomes Registry. *Anaesth Intensive Care* 2007;35:13-19.
5. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2008;117:296-329.
6. Schneider T, Martens PR, Paschen H, et al. Multicenter, randomized, controlled trial of 150-J biphasic shocks compared with 200- to 360-J monophasic shocks in the resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest victims. Optimized Response to Cardiac Arrest (ORCA) investigators. *Circulation* 2000;102:1780-1787.
7. Mittal S, Ayati S, Stein KM, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 2000;101:1282-1287.
8. Niebauer MJ, Brewer JE, Chung MK, Tchou PJ. Comparison of the rectilinear biphasic waveform with the monophasic damped sine waveform for external cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 2004;93:1495-1499.
9. Botto GL, Politi A, Bonini W, et al. External cardioversion of atrial fibrillation: role of paddle position on technical efficacy and energy requirements. *Heart* 1999;82:726-730.
10. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002;360:1275-1279.
11. Kirchhof P, Monnig G, Wasmer K, et al. A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). *Eur Heart J* 2005;26:1292-1297.
12. Stiell IG, Walker RG, Nesbitt LP, et al. Biphasic trial: a randomized comparison of fixed lower versus escalating higher energy levels for defibrillation in out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2007;115:1511-1517.
13. Bernstein AD, Daubert JC, Fletcher RD, et al. The revised NASPE/BPEG generic code for antibradycardia, adaptive-rate, and multisite pacing. North American Society of Pacing and Electrophysiology/British Pacing and Electrophysiology Group. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:260-264.
14. Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO, et al. Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation* 2004;110:2591-2596.
15. Russo AM, Sauer W, Gerstenfeld EP, et al. Defibrillation threshold testing: is it really necessary at the time of implantable cardioverter-defibrillator insertion? *Heart Rhythm* 2005;2:456-461.